



Dynamic Search: Worldwide Patents

Records for: 893707

save as alert...

save strategy only...

Output ☐ Format: Full Record ☒ Output as: Browser ☒ display/send

Modify ☐ refine search back to picklist

select all none

Records 5 of 6 In full Format

5. 1/19/5 (Item 1 from file: 351).

003644533

WPI Acc No: 1983-04546K/198303

XRAM Acc No: C83-004501

1-Substd. phenyl 3-aza bicyclohexane derivs. - useful for treating depression and stress

Patent Assignee: AMERICAN CYANAMID CO (AMCY)

Inventor: BRABANDER H J; EPSTEIN J W; OSTERBERG A C

Number of Countries: 005 Number of Patents: 006

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|------|----------|
| BE 893707 | A | 19821230 | | | | 198303 B |
| JP 58013568 | A | 19830126 | | | | 198310 |
| DE 3223463 | A | 19830505 | | | | 198319 |
| ZA 8201689 | A | 19821209 | | | | 198321 |
| IL 65843 | A | 19861231 | | | | 198705 |
| DE 3223463 | C | 19910502 | | | | 199118 |

Priority Applications (No Type Date): US 81279366 A 19810701; NL 811236 A 19810313

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

BE 893707 A 114

Abstract (Basic): BE 893707 A

Azabicyclohexane derivs. of formula (I), their racemates, enantiomorphs and pharmaceutically acceptable salts are new (X1 is H or a gp. (i), R1 and R2 are each H, halo, 1-6C alkanoyl, mono- or di-(1-6C)alkylamino, or a gp. (ii) or a gp. -CH(OH)W, or R1 and R2 are together methylenedioxy. Z is 1-6C alkyl. Y1, Y2 and Y3 are each H, halo or 1-6C alkyl. n is 0-2; p is 0-1 but cannot both be 0. W is H or 1-5C alkyl. Proviso: when X1 is H, R1 and R2 cannot both be H and neither of them is halo).

Also new are pharmaceutical compsns. contg. (I) or the known cpds. (II)-(V) (in (II), X is X2 and Q is R3, R4, R5-phenyl; in (III) X is X3 and Q is R6, R7-phenyl; in (iv) X is X4, Q is R3, R4-phenyl. R3, R4, R5 are each H, halo, 1-6C alkyl or alkoxy, trifluoromethyl, nitro, amino, acetamino or hydroxy. X2 is H, 1-8C alkyl or CmH2mA. m is 0-3. A is phenyl, halophenyl, naphthyl, norbornenyl, adamantyl or p-fluorobenzoyl. R6 and R7 are H, phenyl, halophenyl, 1-6C alkoxyethyl or 3-6C cyclo-alkyl, but not both H. X3 is H, 1-8C linear alkyl or CqH2qB. q is 0-4. B is mono- or di-halophenyl or aminophenyl. X4 is 3-6C cycloalkyl-methyl or 3-6C alkynyl or alkynyl; in (iv) not both of R3 and R4 are H. X5 is H, 1-8C linear alkyl, CrH2rD or as X4. r is 1-3. D is phenyl or 4-fluorobenzyl. Each R8 is H or 1-3C alkyl but not all H).

(I)-(V) are useful for treating stress and depression; (II)-(V) are already known (US 4131611) as anxiolytic and analgesic agents. The

BEST AVAILABLE COPY

pref. daily dose is 5-20 mg per kg in usual oral or parenteral formulations

Title Terms: SUBSTITUTE; PHENYL; AZA; BI; CYCLOHEXANE; DERIVATIVE; USEFUL; TREAT; DEPRESS; STRESS

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; C07D-209/52; C07D-405/02

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D04; B12-C06; B12-C10; C06-D04; C12-C06; C12-C10

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D012 D021 D022 D030 D140 D690 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016
G017 G019 G100 H102 H103 H141 H142 H181 H201 H401 H402 H481 H482
H601 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642 H643 J011 J341 J581 J582
L640 M1 M113 M115 M121 M129 M131 M132 M135 M139 M210 M211 M212 M213
M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M262 M273 M280 M281 M282 M283
M311 M312 M313 M314 M315 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340
M342 M349 M372 M373 M381 M391 M392 M412 M511 M512 M520 M530 M531
M532 M533 M540 M640 M650 M710 M800 M903 P448 P451
02 D011 D012 D013 D014 D019 D030 D690 G010 G011 G012 G013 G014 G015
G016 G017 G019 G020 G021 G030 G031 G032 G039 G050 G100 G111 G112
G221 G530 G543 G553 G563 G599 G622 G740 H100 H101 H141 H142 H143
H161 H181 H201 H211 H341 H342 H343 H401 H402 H403 H441 H442 H443
H541 H542 H543 H581 H582 H601 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642
H643 H685 H689 H716 H721 H731 J011 J012 J013 J331 J341 J342 J581 M1
M111 M113 M119 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222
M231 M232 M233 M240 M262 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312
M313 M314 M320 M321 M322 M323 M344 M353 M372 M373 M391 M392 M393
M412 M511 M520 M531 M532 M540 M541 M542 M640 M650 M781 M800 M903
P448 P451

Ring Index Numbers: 00690; 03624

Derwent Registry Numbers: 0361-S

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 893.707

Classif. Internat. :

C.72/A67K

Mis en lecture le :

30 -12- 1982

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention :

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle :

Vu le procès-verbal dressé le 30 juin 1982 à 14 h. 15

au Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : AMERICAN CYANAMID COMPANY
Wayne, New Jersey, (Etats-Unis d'Amérique),

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet de perfectionnement pour : Azabicyclohexanes et procédés de leur
préparation,

brevetée en sa faveur le 14 septembre 1977 sous le n° 858.683
perfectionnement qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une
demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le
1 juillet 1981, n° 279.366 au nom de J.W. Epstein ,
A.C. Osterberg et H.J. Brabander dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 décembre 1982

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

Case No. 28.686
B. 75 114 DS

Description jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite: AMERICAN CYANAMID COMPANY

ayant pour objet: Azabicyclohexanes et procédés de leur
préparation

Qualification proposée: BREVET DE PERFECTIONNEMENT
au brevet belge n° 858.683 du 14 septembre 1977

Priorité d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'
Amérique le 1 juillet 1981 sous le n° 279.366 aux noms de
Joseph W. EPSTEIN, Arnold C. OSTERBERG et Herbert J. BRABANDER

B 75 114

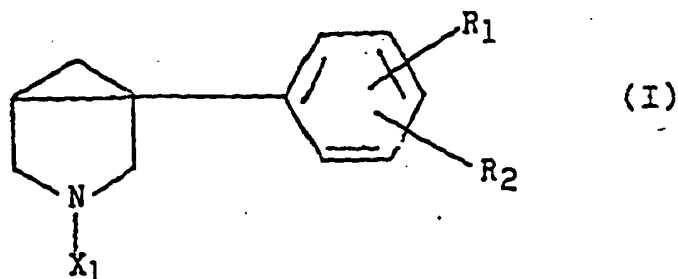
DP/LB

La présente invention concerne certains nouveaux 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes substitués, ainsi que les compositions pharmaceutiques qui contiennent les nouveaux composés en question.

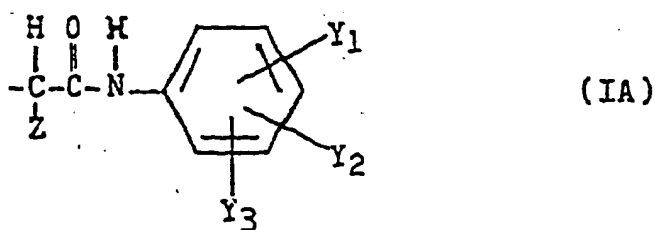
De manière plus précise, les nouveaux composés conformes à l'invention ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent conviennent pour le traitement de la dépression et du stress chez les animaux à sang chaud et, de manière plus particulière encore, l'invention concerne un procédé de traitement de la dépression et du stress chez les animaux à sang chaud par l'administration à ces animaux de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes substitués ou de compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes des formules II, III, IV et V ci-dessous sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611 dont la description est incorporée au présent mémoire à titre de référence, les composés en question étant présentés comme agents anxiolytiques et analgésiques (voir également J.W. Epstein et coll., "1-Aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes, a New Series of Nonnarcotic Analgesic Agents", J. Med. Chem. 24: 481(1981)), article également incorporé au présent mémoire à titre de référence.

La présente invention concerne donc de nouveaux composés optiquement actifs qui répondent à la formule de structure générale suivante

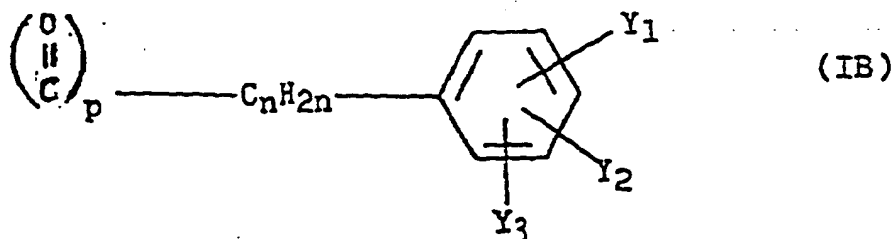


dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de la formule :

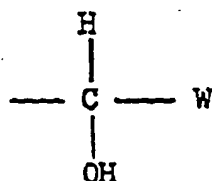


dans laquelle Z représente un groupe alkyle en C_1-C_6 et Y_1 , Y_2 et Y_3 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes et les radicaux alkyle en C_1-C_6 ;

R_1 et R_2 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alcanoyles en C_1-C_6 , alkyl (C_1-C_6)-amino, dialkyl (C_1-C_6)-amino, un radical de la formule :



dans laquelle n est un nombre entier dont la valeur varie de 0 à 2 et p est égal à 0 ou à 1, avec la condition que n et p ne peuvent pas être tous deux égaux à 0 et Y_1 , Y_2 et Y_3 sont tels que définis plus haut, et un radical de la formule :



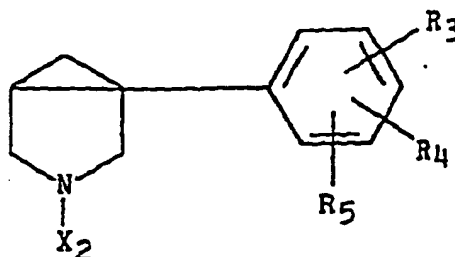
(IC)

dans laquelle W représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_5 , ou bien R_1 et R_2 , considérés ensemble, représentent un groupe méthylène-dioxy, avec la condition que lorsque X_1 représente un atome d'hydrogène, R_1 et R_2 ne soient pas tous deux des atomes d'hydrogène et ni R_1 ni R_2 ne sont des halogènes,

les racémiques de ces composés, leurs énantiomorphes et leurs sels atoxiques, pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques qui contiennent les composés de la formule I.

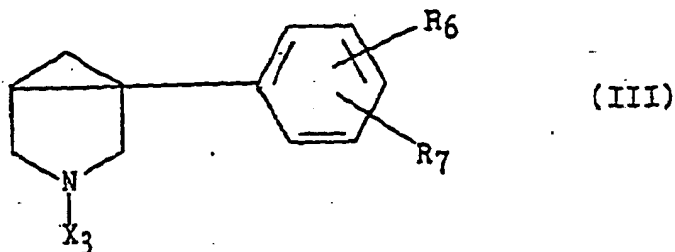
L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques précitées qui servent à traiter la dépression et le stress chez les animaux à sang chaud comme aussi un procédé de traitement de la dépression et du stress chez des animaux à sang chaud en utilisant les nouveaux composés de la formule I susmentionnée et également en utilisant les composés optiquement actifs, connus, qui répondent aux formules II - VI qui suivent, ainsi que les compositions pharmaceutiques qui contiennent ces derniers composés et qui servent au traitement de la dépression et du stress chez les animaux à sang chaud :



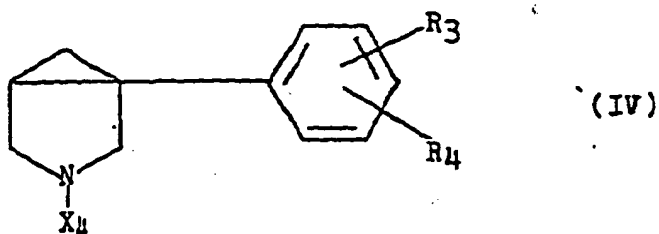
(II)

dans laquelle R_3 , R_4 et R_5 sont indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxyle, X_2 est choisi dans le groupe

formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 et un groupement de la formule $C_mH_{2m}A$, où m est un nombre entier dont la valeur varie de 0 à 3 et A est choisi dans le groupe formé par les radicaux phényle, halophényle, naphtyle, norbornényle, adamantyle et p-fluorobenzoyl; les racémiques ces composés, leurs énantiomorphes et les sels atoxiques et pharmaceutiquement acceptables de ces composés,

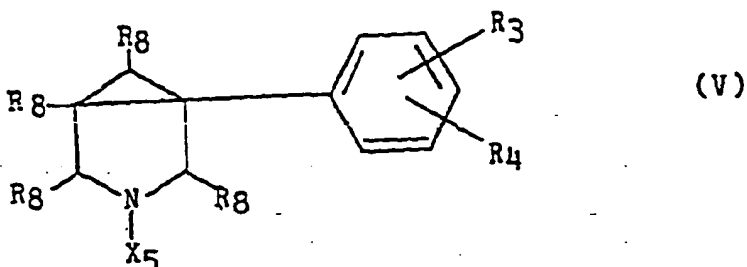


dans laquelle R_6 et R_7 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux phényle, halophényle, alcoxy (C_1-C_6)-méthyle et cycloalkyle en C_3-C_6 , avec la condition que R_6 et R_7 ne peuvent pas être tous deux de l'hydrogène, X_3 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 à chaîne droite et un groupement de la formule $C_qH_{2q}B$ où q est un nombre entier dont la valeur varie de 0 à 4 et B est choisi dans le groupe formé par les radicaux halophényle, bishalophényle et aminophényle, les racémiques de ces composés, leurs énantiomorphes et les sels atoxiques et pharmaceutiquement acceptables de ces composés,



dans laquelle R_3 et R_4 possèdent les mêmes significations que celles leur attribuées plus haut à propos de la définition de la formule II, avec la condition que R_3 et R_4 ne peuvent pas être tous deux de l'hydrogène, X_4 est choisi dans le groupe

formé par les radicaux cycloalkyl (C_3-C_6)-méthyle, alcényle en C_3-C_6 et alcynyle en C_3-C_6 , les racémiques de ces composés, leurs énantiomorphes et les sels atoxiques et pharmaceutiquement acceptables de ces composés,



dans laquelle R_3 et R_4 possèdent les mêmes significations que celles leur attribuées à propos de la définition de la formule II, X_5 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 à chaîne droite, cycloalkyl (C_3-C_6)-méthyle, alcényle en C_3-C_6 , alcynyle en C_3-C_6 et un groupement de la formule $C_rH_{2r}D$ où r est un nombre entier dont la valeur varie de 1 à 3 et D est choisi dans le groupe formé par les radicaux phényle et p-fluorobenzoyl, R_8 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène et les radicaux alkyle en C_1-C_3 , avec la condition qu'au moins l'un des symboles R_8 soit choisi dans le groupe formé par les radicaux alkyle en C_1-C_3 , les racémiques de ces composés, leurs énantiomorphes et les sels atoxiques et pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Les termes et expressions qui suivent, tels qu'on les utilise ci-dessus et dans la suite du présent mémoire, possèdent, sauf indication expresse contraire, les significations qui suivent :

L'expression "alkyle en C_1-C_3 " se rapporte à un substituant monovalent, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, constitué uniquement de carbone et d'hydrogène, ne contenant pas d'insaturation et possédant de 1 à 3 atomes de carbone, par exemple les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

L'expression "alkyle en C_1-C_5 ", se rapporte à un substituant monovalent, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée,

constitué uniquement de carbone et d'hydrogène, ne contenant pas d'insaturation et possédant de 1 à 5 atomes de carbone. Comme exemples de tels radicaux alkyle, on peut citer ceux énumérés ci-dessus à propos de la définition de l'expression alkyle en C_1-C_3 et, en outre, par exemple les radicaux n-butyle, t-butyle, n-pentyle, 2,2-diméthylpropyle et analogues.

L'expression "alkyle en C_1-C_6 " se rapporte à un substituant monovalent, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, constitué uniquement de carbone et d'hydrogène, ne contenant pas d'insaturation et possédant de 1 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemples de tels groupes alkyle, on peut citer ceux énumérés ci-dessus à propos de la définition de l'expression alkyle en C_1-C_5 et, en outre, par exemple les radicaux n-hexyle, 2-méthylpentyle et analogues.

L'expression "alkyle en C_1-C_8 " se rapporte à un substituant monovalent à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, constitué uniquement de carbone et d'hydrogène, ne contenant pas d'insaturation et possédant de 1 à 8 atomes de carbone. Comme exemples de tels groupes alkyle, on peut citer ceux énumérés plus haut à propos de la définition de l'expression alkyle en C_1-C_6 et, en outre, par exemple les radicaux n-heptyle, 2,3,3-triméthylbutyle, 2,3-diméthylpentyle, 2-éthylpentyle, n-octyle, 3,5-diméthylhexyle, 2-isopropylpentyle et analogues.

L'expression "alkyl (C_1-C_6)-amino" se rapporte à un groupe amino dans lequel l'un des atomes d'hydrogène a été remplacé par l'un des groupes alkyle en C_1-C_6 tels que précédemment définis, possédant la valence libre de l'atome d'azote du groupe amino, par exemple les radicaux méthylamino, éthylamino, n-propylamino, isopropylamino, t-butylamino, 2,3-diméthylbutylamino et analogues.

L'expression "dialkyl (C_1-C_6)-amino" se rapporte à un groupe amino dont les deux atomes d'hydrogène ont été remplacés par des groupes alkyle en C_1-C_6 qui peuvent être identiques ou différents et qui sont choisis parmi ceux définis plus haut, la valence libre se trouvant sur l'atome

d'azote du groupe amino, par exemple les radicaux diméthyl-amino, diéthylamino, dipropylamino, éthylméthylamino, dipentylamino et analogues.

L'expression "alcoxy en C_1-C_6 " se rapporte aux groupes alkyle en C_1-C_6 tels que définis plus haut, liés par l'intermédiaire d'une liaison éther, possédant la valence libre de l'oxygène de la fonction éther, par exemple les radicaux méthoxyle, éthoxyle, n-propoxyle, isopropoxyle, butoxyle, sec-butoxyle, tert-butoxyle, pentoxyle, hényloxyle et analogues.

L'expression "alcoxy (C_1-C_6)-méthyle" se rapporte à un groupe méthyle dont l'un des atomes d'hydrogène a été remplacé par un radical alcoxy en C_1-C_6 , tel que défini ci-dessus, possédant la valence libre de l'atome de carbone du groupe méthyle, par exemple les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, n-propoxyméthyle, t-butoxyméthyle et analogues.

L'expression "alcanoyle en C_1-C_6 " se rapporte aux radicaux alkyle en C_1-C_6 précédemment définis portant un oxygène cétonique sur le carbone à valence libre, par exemple les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle et analogues.

L'expression "alcényle en C_3-C_6 " se rapporte à un substituant monovalent, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, constitué uniquement de carbone et d'hydrogène, contenant une double liaison et possédant de 3 à 6 atomes de carbone, par exemple les radicaux allyle, 1-propényle, 1-butényle, 2-butényle, 1-pentényle, 2-pentényle, 1-hexényle, 3-hexényle et analogues.

L'expression "alcynyle en C_3-C_6 " se rapporte à un substituant monovalent, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, constitué uniquement de carbone et d'hydrogène, contenant une triple liaison et possédant de 3 à 6 atomes de carbone, par exemple les radicaux 1-propynyle, 2-propynyle, 1-butynyle, 3-butynyle et analogues.

Le terme "halo ou halogène" se rapporte au fluor, au chlore, au brome et à l'iode.

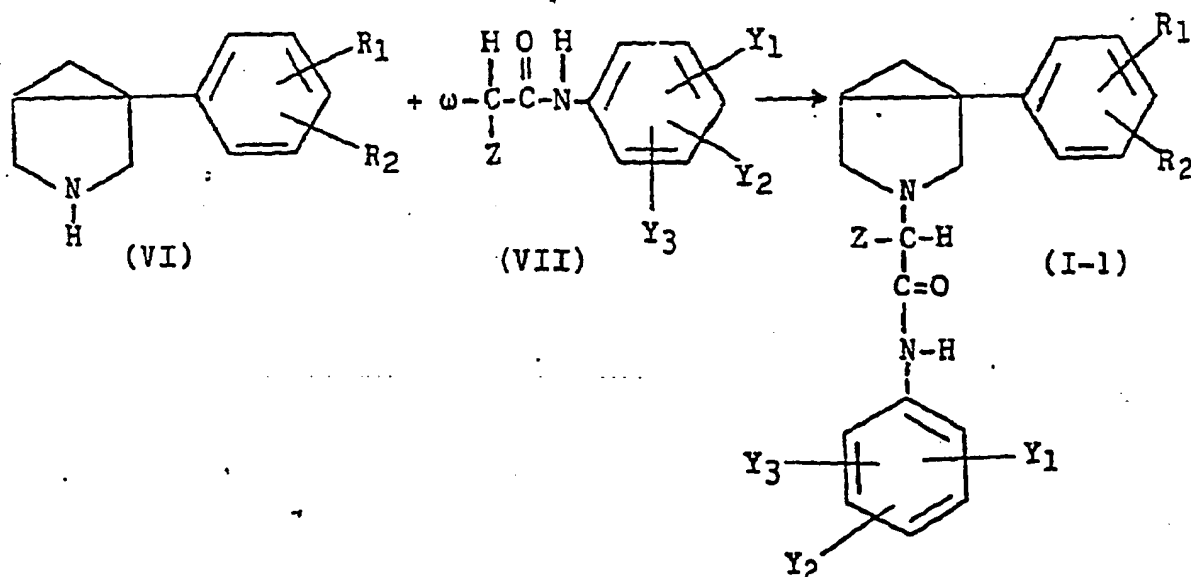
Le terme "halophényle" se rapporte à un groupe phényle

substitué par un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

L'expression ''cycloalkyle en C_3-C_6 '' se rapporte à un noyau ou cycle monovalent comportant de 3 à 6 chaînons, contenant uniquement de l'hydrogène et du carbone, totalement saturé, par exemple les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle.

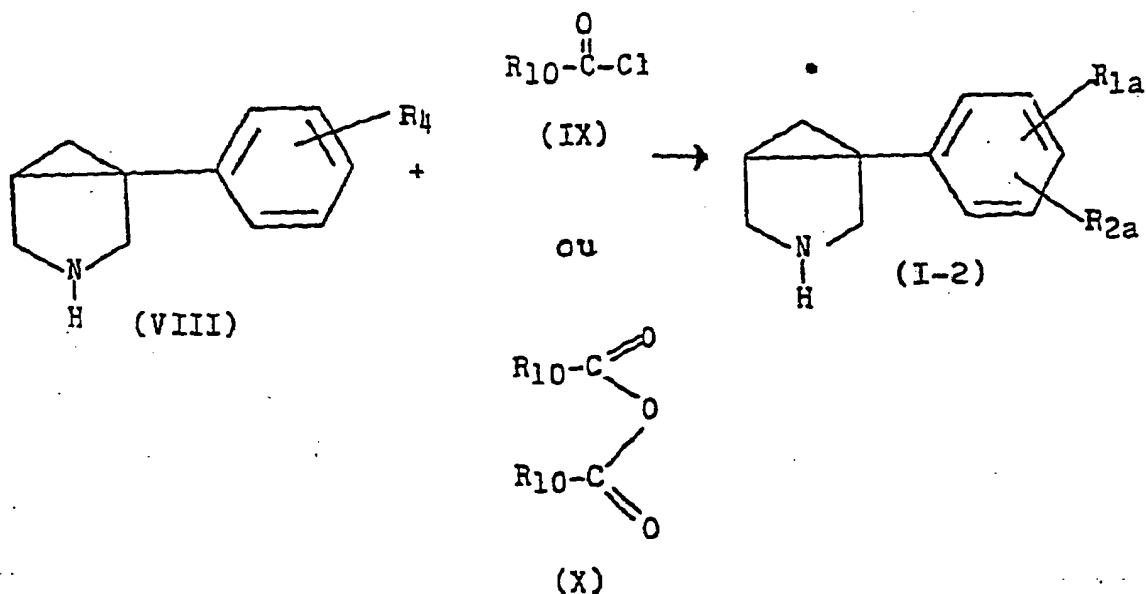
L'expression ''cycloalkyl (C_3-C_6)-méthyle'' se rapporte aux radicaux cycloalkyle en C_3-C_6 décrits ci-dessus, liés par l'intermédiaire d'un groupe méthyle, possédant la valence libre de l'atome de carbone méthylique, par exemple les radicaux cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle, cyclopentylméthyle et cyclohexylméthyle.

On peut préparer les composés de la formule I de la manière décrite ci-dessous et plus amplement illustrée dans les exemples qui suivent.



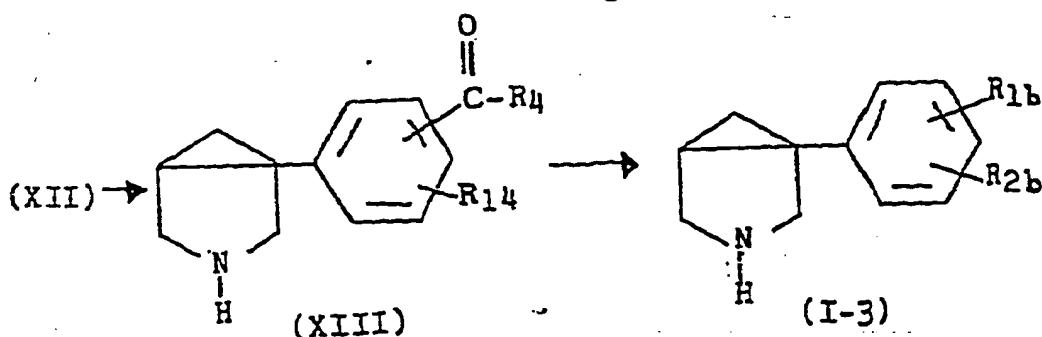
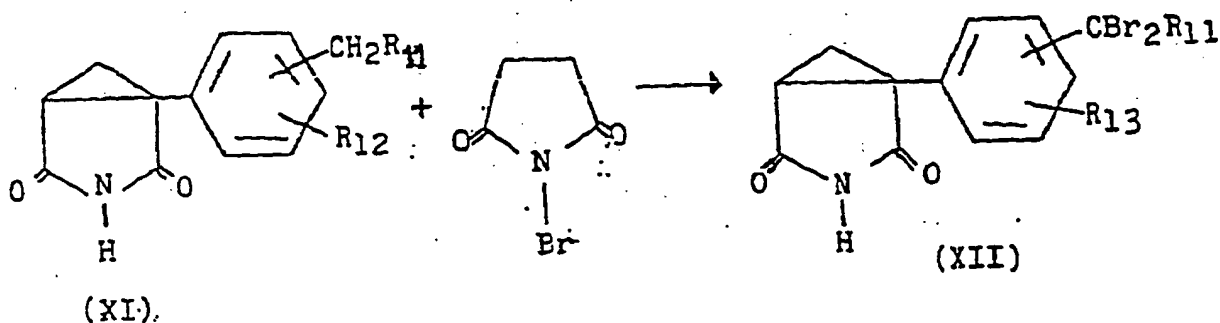
Les composés de la formule I-1 dans laquelle X_1 représente un radical de la formule IA, tel que défini plus haut et R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, peuvent se préparer à partir d'un composé de la formule VI, dans laquelle R_1 et R_2 possèdent les significations précédemment indiquées par

l'interaction avec un composé de la formule VII dans laquelle ω représente un groupe labile comme le brome ou le chlore, dans un solvant, tel que le benzène, le toluène, ou un alcool en C_1-C_6 , tel que l'éthanol ou l'alcool n-butylique, en présence d'un agent de fixation des acides, comme le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium, à une température qui fluctue de 25 à 120°C. Les matières de départ de la formule VI dans laquelle R_1 et R_2 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène et les halogènes, sont décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611.



Les composés de la formule I-2, dans laquelle R_{1a} représente un groupe alcanoyle en C_1-C_6 ou un radical de la formule IB tel que défini plus haut, où $p = 1$ et n possède les significations précédemment indiquées et R_{2a} représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyl (C_1-C_6)-amino ou dialkyl (C_1-C_6)-amino, peuvent se préparer à partir d'un composé de la formule VIII, dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe alkyl (C_1-C_6)-amino ou dialkyl (C_1-C_6)-amino, par l'interaction avec un chlorure d'acide de la formule IX ou un

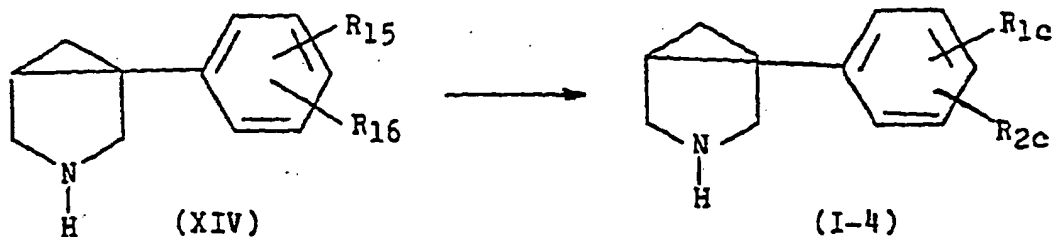
anhydride d'acide de la formule X, dans laquelle R_{10} représente un groupe alkyle en C_1-C_5 ou un radical de la formule IB tel que défini plus haut où $p = 0$, en présence d'un acide de Lewis, comme le chlorure d'aluminium ou le trifluorure de bore, dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane ou le chloro-benzène, à une température qui varie de -10°C à 20°C



Les composés de la formule I-3, dans laquelle R_{1b} représente un radical de la formule IC tel que défini plus haut et R_{2b} représente un atome d'hydrogène, un halogène ou un radical de la formule IC tel que défini plus haut, peuvent se préparer par la réaction d'un composé de la formule XI, dans laquelle R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_5 et R_{12} représente un hydrogène, un halogène ou un groupe $-\text{CH}_2\text{R}_{11}$, sur le N-bromosuccinimide, en présence d'un catalyseur à radicaux libres, comme le peroxyde de benzoyle, en présence de lumière ultra-violette ou de lumière visible, dans un solvant inerte, tel que le

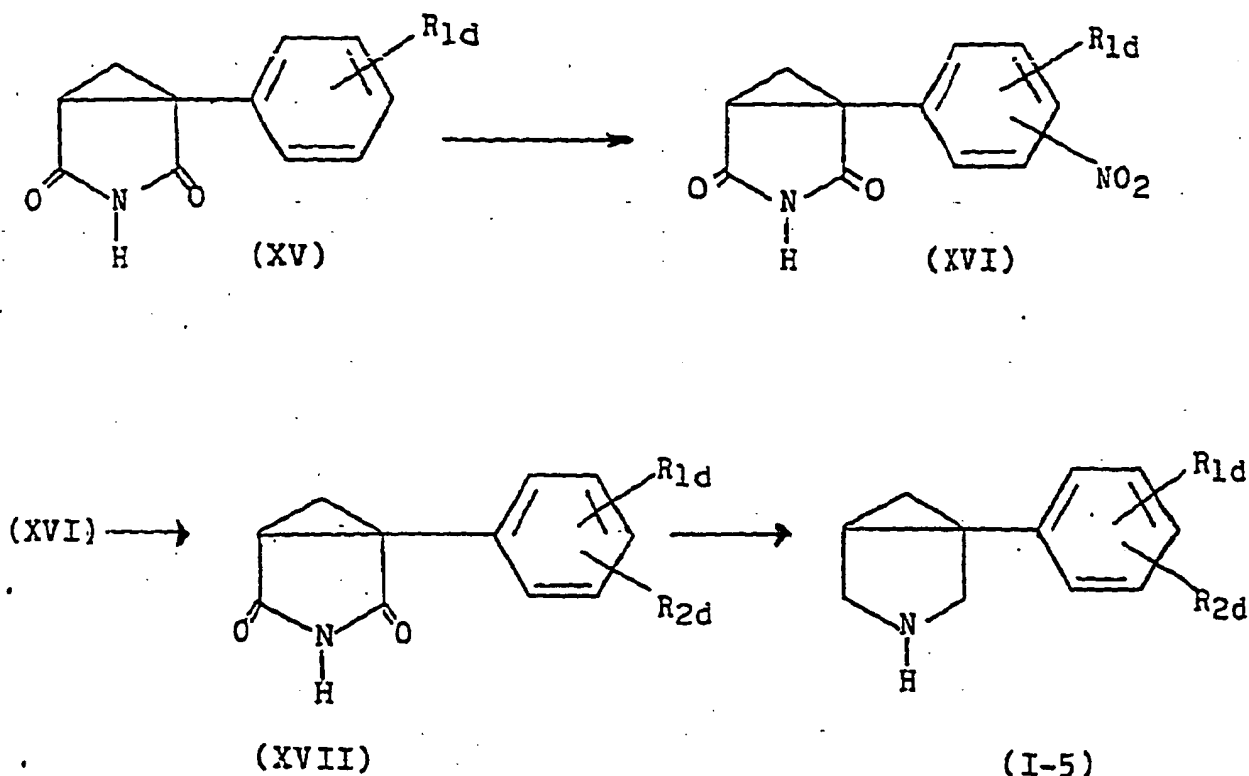
tétrachlorure de carbone ou le chlorobenzène, à une température de 50 à 120°C, de façon à obtenir les dérivés dibromés correspondants de la formule XII, dans laquelle R_{11} possède les significations précédemment indiquées et R_{13} représente un hydrogène, un halogène ou le groupe $-CBr_2R_{11}$. On peut ensuite soumettre le composé de la formule XII à une hydrolyse à une température de 0 à 80°C avec, par exemple de l'eau et une base, telle que le carbonate de potassium ou le carbonate de calcium ou le bicarbonate de sodium, ou, par exemple avec de l'eau et le nitrate d'argent, en présence d'un cosolvant, tel que l'acétone, de façon à obtenir un composé de la formule XIII dans laquelle R_{11} possède les significations précédemment indiquées et R_{14} représente un atome d'hydrogène, un halogène ou le groupe $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R_{11} \end{matrix}$. On peut réduire

le composé de la formule XIII à une température de 0 à 120°C avec un agent réducteur, tel que l'hydruure de lithium-aluminium ou l'hydruure de sodium et de bis(2-méthoxyéthoxy)-aluminium, dans un solvant tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofurane ou le toluène, de façon à obtenir un composé de la formule I-3 tel que défini plus haut.



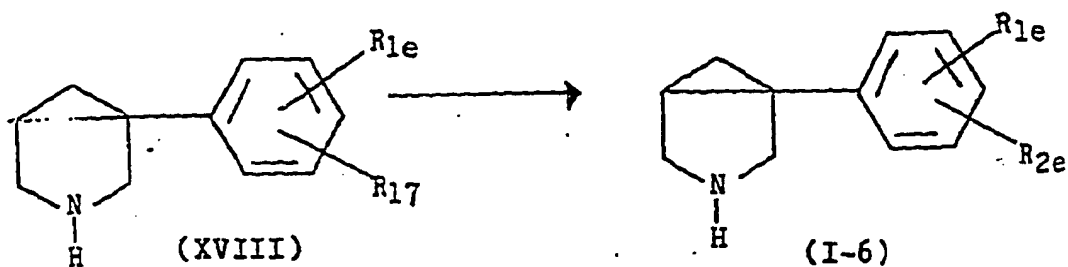
On peut préparer les composés de la formule I-4 ci-dessus, dans laquelle R_{1c} représente un groupe alcanoyle en C_1-C_6 et R_{2c} représente un hydrogène, un halogène ou un groupe alcanoyle en C_1-C_6 , à partir de composés de la formule XIV dans laquelle R_{15} représente un radical de la formule IC tel que défini plus haut et R_{16} représente un hydrogène, un halogène

ou un radical de la formule IC tel que défini plus haut, par oxydation, conformément au procédé de Corey et Schmidt, Tetrahedron Letters, 399(1979), en utilisant du bichromate de pyridinium dans du dichlorométhane.



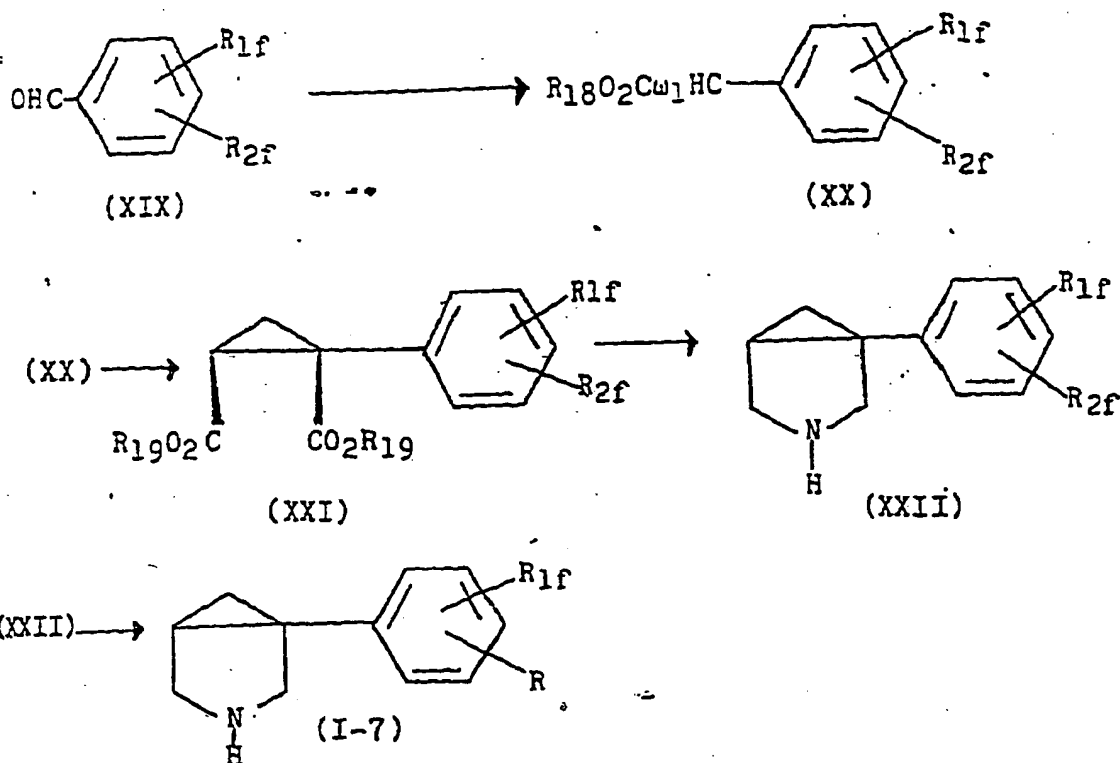
On peut préparer les composés de la formule I-5, dans laquelle R_{1d} représente de l'hydrogène, un halogène, un radical alkyl (C_1-C_6)-amino ou dialkyl (C_1-C_6)-amino et R_{2d} représente un groupe alkyl (C_1-C_6)-amino ou dialkyl (C_1-C_6)-amino, par la réaction d'un composé de la formule XV dans laquelle R_{1d} possède les significations précédemment indiquées, sur un acide nitrique, comme l'acide nitrique jaune fumant, à une température qui fluctue de -10 à $+10^\circ C$, dans un solvant, tel que le dichlorométhane, ou sans solvant, de façon à obtenir le composé de la formule XVI dans laquelle R_{1d} possède les significations précédemment indiquées. On convertit ensuite le composé de la formule XVI en composé de la formule XVII, dans laquelle

R_{1d} et R_{2d} possèdent les significations précédemment indiquées, par alkylation réductrice, en présence d'une cétone ou d'un aldéhyde en C_1-C_6 , comme le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'acétone ou le 1-hexanal, en présence d'hydrogène et d'un catalyseur réducteur, tel que l'oxyde de platine ou le palladium sur charbon de bois (5 à 10 % en poids), dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol ou l'alcool isopropylique et en présence d'un acide faible, comme l'acide acétique, à une température qui varie de 20 à 80°C et dans une gamme de pressions qui fluctue de 1 à 5 atmosphères. On réduit ensuite le composé de la formule XVII avec un agent réducteur approprié, comme le diborane, l'hydrure de lithium-aluminium ou l'hydrure de sodium et de bis(2-méthoxyéthoxy)-aluminium, dans un solvant inerte, tel que le tétrahydrofuranne, l'éther ou le toluène, dans une gamme de températures qui fluctue de 0 à 120°C.



On peut préparer les composés de la formule I-6, dans laquelle R_{1e} représente un hydrogène ou un halogène et R_{2e} représente le radical de la formule IB dans laquelle n représente un nombre entier égal à 1 ou à 2, $p = 0$ et Y_1 , Y_2 et Y_3 possèdent les significations précédemment indiquées, à partir d'un composé de la formule XVII dans laquelle R_{1e} possède les significations précédemment indiquées et R_{17} représente un radical de la formule IB dans laquelle $n = 1$, $p = 1$ et Y_1 , Y_2 , Y_3 possèdent les significations précédemment indiquées, par le procédé de la réduction de Clemmenson, en utilisant du zinc métallique et du chlorure de mercure (II)

dans de l'acide chlorhydrique concentré.



On peut préparer les composés de la formule I-7, dans laquelle R_{1f} et R_{2f} , considérés ensemble, représentent du bioxyde de méthylène, conformément au mode opératoire suivant :

Les composés de la formule XX, dans laquelle R_{1f} et R_{2f} possèdent les significations précédemment indiquées, R_{18} représente un groupe méthyle ou éthyle et w_1 représente un atome de chlore ou de brome, se préparent à partir du composé de la formule XIX, dans laquelle R_{1f} et R_{2f} possèdent les significations précédemment indiquées, par formation de la cyanohydrine, opération suivie de l'hydrolyse en acide mandélique substitué, estérification à l'aide de méthanol ou d'éthanol et halogénéation du groupe C-OH avec du tri-bromure de phosphore ou du chlorure de thionyle, comme décrit dans l'ouvrage de Epstein et coll., J. Med. Chem. 24:481 (1981).

On fait ensuite réagir le composé de la formule XX sur de l'acrylate de méthyle ou de l'acrylate d'éthyle, dans un solvant tel que l'éther ou le toluène et en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium ou le méthylate de sodium, à une température de 10 à 55°C, de façon à obtenir les diesters correspondants de la formule XXI dans laquelle R_{1f} et R_{2f} possèdent les significations précédemment indiquées et R_{1g} représente un groupe méthyle ou éthyle, on convertit ensuite le composé de la formule XXI en le composé correspondant de la formule XXI dans laquelle R_{1g} représente un atome d'hydrogène, par hydrolyse à l'aide d'une base telle que l'hydroxyde de potassium, dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température de 50 à 100°C.

On convertit ensuite les composés de la formule XXI, dans laquelle R_{1f} et R_{2f} possèdent les significations précédemment indiquées et R_{1g} représente un atome d'hydrogène, en composés de la formule XXII dans laquelle R_{1f} et R_{2f} possèdent les significations précédemment indiquées, par chauffage au reflux dans un solvant à point d'ébullition élevé, tel que le toluène et le xylène, en présence d'urée ou d'ammoniac. Finalement, on convertit le composé de la formule XXII en composé correspondant de la formule I-7 tel que défini précédemment, par réduction avec un agent réducteur comme l'hydrure de sodium et de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium dans du benzène ou du toluène, à une température de 20 à 120°C.

La présente invention concerne également un procédé de traitement de la dépression et du stress chez des animaux à sang chaud, en utilisant les nouveaux composés de la formule I, comme aussi les composés connus des formules II-V, ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et que l'on utilise à cette fin. Le terme "dépression" englobe tant la dépression réactive que la dépression endogène. Il entre également dans le cadre de l'invention d'utiliser au moins l'un de ces composés, à savoir le chlorhydrate de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, pour induire une élévation du moral chez des sujets déprimés.

Les procédés, par mise en oeuvre desquels on peut préparer les composés des formules II-V, sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611 et amplement illustrés dans les exemples présentés dans le présent mémoire.

Les composés des formules I-V peuvent posséder un centre chiral. Par conséquent, on peut préparer ces composés sous forme optiquement active ou sous forme de racémique. Sauf spécification contraire, les composés décrits dans le présent mémoire se présentent tous sous forme de leurs racémiques. Cependant, on considère que la portée de la présente invention ne se limite pas à la forme des racémiques, mais qu'elle englobe bien au contraire tout aussi bien les isomères optiques individuels des composés des formules I-V.

Lorsqu'on le souhaite, on peut isoler les composés optiquement isomères et les composés diastéréoisomères par mise en oeuvre de procédés de séparation de purification classiques dans le cas de diastéréoisomères et par mise en oeuvre de procédés de résolution classiques dans le cas des isomères optiques. On peut obtenir les caractéristiques et données qui concernent les procédés de résolution et les procédés de séparation physiques ou physico-chimiques optimaux par des essais de pure routine et des procédés d'erreur qui sont à la portée des spécialistes de la technique.

Les composés des formules I-V peuvent se présenter sous la forme de sels d'addition d'acides. L'expression "sels pharmaceutiquement acceptables" se rapporte aux sels d'addition d'acides du composé apparenté qui n'exercent pas d'effet nuisible important sur les propriétés pharmaceutiques (par exemple toxicité, efficacité, etc.) du composé apparenté, tels qu'on les utilise classiquement dans l'art pharmaceutique. Les sels d'addition d'acides se préparent par traitement du composé apparenté avec l'acide organique ou inorganique approprié, d'une manière bien connue du spécialiste de la technique. On préfère les chlorhydrates, phosphates, citrates, fumarates, maléates, succinates, pantoates et sulfates

comme sels d'addition d'acides. On préfère tout particulièrement les sels du type chlorhydrate. Il faut bien comprendre qu'aux fins de la présente invention, les sels d'addition d'acides sont équivalents à la base libre apparentée.

Aux fins de la présente invention, on préfère les composés qui suivent :

(+)-1-(p-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane,
chlorhydrate

1-(p-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, hydro-
chlorhydrate

3-Ethyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

1-(3,4-Dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

1-(m-Hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane,
chlorhydrate

On préfère tout particulièrement le 1-(p-tolyl)-3-azabi-
cyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate.

Les composés des formules I-V sont intéressants comme agents antidépresseurs chez des animaux à sang chaud, ainsi qu'on a pu le vérifier à l'aide des essais ou tests qui suivent :

On a testé des propriétés antidépressives de ces composés en mesurant leur aptitude à contrecarrer la dépression et la ptose induites par l'administration d'hexamète de tétrabénazine, en une dose de 30 mg par kilo, exprimée sous forme de base. On a administré chaque composé d'essai par la voie orale ou intrapéritonéale à 10 souris à la dose de 25 mg par kilo de poids corporel, 30 à 60 minutes avant le traitement par la tétrabénazine. 30 minutes plus tard, on a soumis les souris à un test relatif à leur comportement explorateur, comme décrit par E.N. Greenblatt et A.C. Osterberg in "Toxicology and Applied Pharmacology" 7:566-578 (1965).

On a considéré un composé comme étant actif si 3 ou plus de 3 souris étaient protégées contre la dépression induite à la tétrabénazine du comportement explorateur. Les résultats

de cet essai avec des composés représentatifs de l'invention apparaissent dans le tableau I.

TABLEAU I

| Composé | Résultat |
|---|----------|
| 1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (-)-1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Fluorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-[α,α,α -Trifluoro-(p-tolyl)]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (-)-1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Bromophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-[p-Chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Ethoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |

TABLEAU I (suite)

| Composé | Résultat |
|---|----------|
| 1-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Fluorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4,5-Triméthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Aminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-tert-Butylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Ethoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Hexylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Isopropylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Cyclopropylméthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(4-Biphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 4-Méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3,4-Diméthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |

TABEAU I (suite)

| Composé | Résultat |
|--|----------|
| 4'-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)acetophénone, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 4-Ethyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 4'-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)benzophénone, chlorhydrate | Actif |
| 4'-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)propiophénone, chlorhydrate | Actif |
| 1-[α -Phényl-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Isopropoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| Alcool | |
| p-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)benzylque | Actif |
| 1-(p-Diéthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Diméthylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Benzyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Phénéthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Ethyl-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane | Actif |
| 3-Isopropyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-(p-Chlorobenzyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane | Actif |

TABLEAU I (suite)

| Composé | Résultat |
|--|----------|
| 3-(1-Adamantylméthyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane | Actif |
| 3-Allyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Ethyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Cyclohexylméthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-(m-Fluorobenzyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-(5-Norbornén-2-yl-méthyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-(2-Naphtyl-méthyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Ethyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (-)-3-Méthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Ethylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Trifluorométhylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-3-Méthyl-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Allyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Dichlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |

On a observé les effets des composés sur la ptose induite à la tétrabénazine concomitamment au comportement explorateur. On a considéré qu'un composé était actif si 6 ou plus de 6 souris manifestaient une ouverture de l'orifice palpébral (paupière) ≥ 75 %. Les résultats de cet essai avec des composés représentatifs des formules I-V apparaissent dans le tableau II qui suit.

TABLEAU II

| Composé | Résultat |
|--|----------|
| 1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (-)-1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Fluorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-[α, α, α -Trifluoro-(p-tolyl)]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (-)-1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |

TABLEAU II (suite)

| Composé | Résultat |
|--|----------|
| 1-(p-Bromophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-[α,α,α-Trifluoro-(m-tolyl)]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Chloro-α,α,α-trifluoro-m-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Ethoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3-Bromo-4-méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Fluorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4,5-Triméthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Aminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-tert-Butylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Ethylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Isopropylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |

TABLERAU II (suite)

| Composé | Résultat |
|--|----------|
| 3-Cyclopropylméthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(4-Biphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 4-Méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 4'-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)acétophénone, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Méthylènedioxyphényl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 4-Ethyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 4'-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)benzophénone, chlorhydrate | Actif |
| 4'-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)propiophénone, chlorhydrate | Actif |
| 1-[α -Phényl-(p-tolyl)]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Isopropoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| Alcool p-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)benzyllique | Actif |
| 1-(p-Diéthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Diméthylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |

TABLEAU II (suite)

| Composé | Résultat |
|---|----------|
| 3-Benzyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Cyclopropylméthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Phénéthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Ethyl-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane | Actif |
| 3-Isopropyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-(p-Chlorobenzyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane | Actif |
| 3-(1-Adamantylméthyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane | Actif |
| 3-Allyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Ethyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Cyclohexylméthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-m-Fluorobenzyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-(5-Norbornén-2-ylméthyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-(2-Naphtylméthyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Ethyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |

TABLEAU II (suite)

| Composé | Résultat |
|---|----------|
| (-)-3-Méthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-(p-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Dichlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Trifluorométhylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |

Les composés des formules I-V sont actifs comme agents antistress chez des animaux à sang chaud, comme mis en évidence par les résultats obtenus lorsqu'on les soumet à un test selon l'essai du comportement dépressif induit par le stress.

Au cours de ce test, on confine des rats sur une surface chaude (44,5°C) mais provoquant l'aversion des rats, pendant 15 minutes. Après environ 5 à 6 minutes, les rats témoins commencent à manifester des épisodes de comportement déprimé où ils demeurent à plat et immobiles pendant des périodes courtes à longues. On chronomètre l'amorce et la durée totale de ce comportement. On calcule le rapport amorce/durée. On administre les composés soumis à l'essai par la voie intrapéritonéale à raison de 10 à 20 mg. par kilo de poids corporel. Les composés actifs prolongent la durée jusqu'à l'amorce et abrègent la durée du comportement dépressif, ce qui se traduit par des rapports élevés. Le critère d'efficacité est

un rapport supérieur ou égal à 3,2. Les résultats obtenus avec des composés typiques conformes à l'invention apparaissent dans le tableau III qui suit.

TABLEAU III

| Composé | Résultat |
|--|----------|
| 1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (-)-1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(m-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(3,4-Dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Cyclohexylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane | Actif |
| 1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-(p-Aminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Méthyl-1-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (+)-1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| (-)-1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| 1-[(3,4-Méthylènedioxy)phényl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |
| Alcool p-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)benzylique | Actif |

TABLEAU III (suite)

| Composé | Résultat |
|---|----------|
| 1-(3,4-Diméthylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane, chlorhydrate | Actif |
| 3-Ethyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate | Actif |

Les composés actifs conformes à l'invention des formules I-V sont des agents antidépresseurs et antistress efficaces chez des animaux à sang chaud lorsqu'on les administre en quantités qui varient d'environ 5 mg à environ 30 mg par kilo de poids corporel et par jour. La dose préférée pour l'obtention de résultats optimaux fluctue d'environ 5 mg à environ 20 mg par kilo de poids corporel et par jour et on utilise des doses unitaires telles que l'on administre de 350 mg à environ 1,5 g de composé actif à un sujet d'un poids corporel d'environ 70 kg en l'espace de 24 heures. Ce régime de dosage peut être ajusté de façon à obtenir la réponse thérapeutique optimale. Par exemple, on peut administrer plusieurs doses réparties sur la journée, ou bien on peut proportionnellement réduire la dose selon les besoins de la situation thérapeutique. Un avantage pratique important de l'invention réside dans le fait que l'on peut administrer ces composés actifs de n'importe quelle manière commode, comme par les voies orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

On peut administrer les composés actifs par la voie orale, par exemple avec un diluant inerte ou avec un excipient comestible assimilable, ou bien on peut les enfermer dans des gélules en gélatine à enveloppe dure ou molle, ou bien on peut les soumettre à compression de façon à obtenir des comprimés, ou bien on peut les incorporer directement à la nourriture du régime alimentaire. Pour l'administration

thérapeutique par la voie orale, on peut incorporer ces composés actifs à des excipients et les utiliser sous la forme de comprimés ingérables, de comprimés bucaux, de pastilles, de gélules, d'élixirs, de suspensions, de sirops, d'hosties et analogues. Ces préparations et compositions doivent contenir au moins 0,1 % de composé actif. Le pourcentage de teneur en composé actif des compositions et préparations peut bien évidemment varier et peut commodément se situer entre environ 2 % et environ 60 % en poids de la dose unitaire. La quantité du composé actif dans de telles compositions thérapeutiquement intéressantes est telle que l'on en obtient un dosage approprié. Les préparations et compositions préférées conformes à la présente invention se réalisent de façon qu'une dose unitaire à administrer par la voie orale contienne d'environ 5 à environ 200 mg de composé actif.

Les comprimés, les pastilles, les pillules, les gélules et analogues, peuvent également contenir les excipients qui suivent : un liant, comme la gomme adragante, la gomme d'accacia, l'amidon de maïs ou la gélatine, des excipients comme le phosphate dicalcique, un agent de désintégration, comme l'amidon de maïs, la fécule de pomme de terre, l'acide alginique et analogues, un lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium, étant bien entendu que l'on peut ajouter également un agent édulcorant, comme le saccharose, le lactose ou la saccharine ou un agent de sapidité, comme la menthe poivrée, l'essence de wintergreen ou l'essence de cerise. Lorsque la dose unitaire se présente sous la forme d'une gélule, elle peut contenir, outre les matières du type susmentionné, un véhicule liquide. Diverses autres substances peuvent être présentes, comme des enrobages, ou des substances destinées à modifier autrement la forme physique de la dose unitaire. Par exemple, les comprimés, les pillules ou les gélules peuvent être enrobés de shellac, de sucre ou de ces deux composés à la fois. Un sirop ou un élixir peut contenir le composé actif, du saccharose à titre d'agent édulcorant, des méthyl- et

propyl-parabens à titre de conservateurs, un colorant et un agent aromatisant, comme l'essence de cerise ou d'orange. Bien évidemment, n'importe quelle matière utilisée pour la préparation de n'importe quelle dose unitaire doit être pharmaceutiquement pure et sensiblement atoxique en les quantités où on l'utilise. Au surplus, ces composés actifs peuvent être incorporés à des compositions et préparations à libération retardée ou progressive de la substance médicamenteuse.

Les composés actifs peuvent également être administrés par la voie parentérale. On peut préparer des solutions ou suspensions de ces composés actifs, sous forme de bases libres ou de sels pharmaceutiquement acceptables dans de l'eau avantageusement mélangée à un surfactif, comme l'hydroxypropyl-cellulose. On peut également préparer des dispersions dans du glycérol, des polyéthylène-glycols liquides et leurs mélanges dans des huiles. Dans les conditions ordinaires de conservation et d'emploi, ces préparations contiennent un conservateur pour éviter la croissance de microorganismes.

Les formes pharmaceutiques qui conviennent à l'injection comprennent des dispersions ou des solutions aqueuses stériles et des poudres stériles pour la préparation extemporanée de dispersions ou de solutions injectables stériles. Dans tous les cas, la forme doit être stérile et doit être fluide au point de permettre une administration aisée à l'aide d'une seringue. Elle doit être stable dans les conditions de fabrication et de conservation et doit être protégée contre l'action contaminante de microorganismes, comme les bactéries et les champignons. L'excipient peut être un solvant ou un milieu dispersant contenant, par exemple, de l'eau, de l'éthanol, un polyol (par exemple glycérol, propylène-glycol et polyéthylène-glycol liquide), leurs mélanges convenables et des huiles végétales.

Les exemples qui suivent décrivent la préparation de composés illustratifs des formules I-V et de compositions

représentatives contenant les composés en question. Telles qu'elles sont citées ci-dessus et comme on les utilisera dans la suite du présent mémoire, sauf spécification contraire, toutes les températures et gammes de températures se rapportent au système centigrade et l'expression "température ambiante" se rapporte à une température d'environ 20°C. Le terme "pourcent" ou l'indication (%) se rapporte au pourcentage en poids et le terme "mole" se rapporte à la molécule-gramme. Le terme "équivalent" se rapporte à une quantité de réactif égale, en moles, aux moles du réactif précédent ou suivant cité dans la préparation ou dans l'exemple, cette quantité s'exprimant en moles d'un volume ou d'un poids fini. Comme on l'a antérieurement noté, on a isolé des composés possédant des centres d'asymétrie et une activité optique sous forme de leur racémate (+) sauf spécification contraire. Les références à l'ouvrage "J. Med. Chem. 24:481" se rapportent à celui de J.W. Epstein et coll., "1-Aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes, a New Series of Nonnarcotic Analgesic Agents", J. Med. Chem. 24:481 (1981).

EXEMPLE 1

1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a traité une solution de 2 g de 1-(p-chlorophényl)-cis-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diéthyle (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 344 026, exemple 1) dans 25 ml d'éthanol par 13,5 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium 1N. On a porté le mélange réactionnel au reflux pendant 3,5 heures, puis on l'a laissé au repos à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a chassé l'éthanol sous pression réduite et on a extrait la solution aqueuse par de l'éther de façon à éliminer une faible quantité d'huile minérale. On a traité la solution aqueuse par 13,5 ml d'acide chlorhydrique 1N et 2 ml d'acide chlorhydrique 6N. On a extrait le mélange aqueux huileux à 4 reprises par du chloroforme. On a séché la solution chloroformique, on l'a décolorée et

on l'a concentrée sous pression réduite de façon à obtenir un solide jaune. Deux recristallisations dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (30-70°C) ont donné 0,85 g d'un solide blanc constitué d'acide 1-(p-chlorophényl)-cis-1,2-cyclopropanedicarboxylique.

On a porté une fraction de 5,7 g de l'acide ci-dessus et de 2,02 g d'urée dans 200 ml de xylène au reflux pendant 22 heures, puis on a refroidi le tout, on l'a dilué avec du benzène et lavé à l'eau. On a dilué la couche organique avec du chloroforme, on l'a séchée, concentrée sous pression réduite et recristallisée dans de l'acétate d'éthyle et de l'éther de pétrole, de façon à obtenir le 1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

A une solution agitée de 30 ml de Vitride® /Hydruure de sodium et de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium (solution benzénique à 70 %, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 2,2 g de 1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 100 ml de benzène, en l'espace de 30 minutes, à la température ambiante et sous atmosphère d'azote. On a légèrement chauffé le récipient de réaction pour maintenir la solution. On a ensuite chauffé la solution jaune limpide au reflux sous atmosphère d'azote pendant 1 heure. On a refroidi la solution et on a provoqué la décomposition de l'excès de réactif à l'aide d'hydroxyde de sodium 5N. On a ajouté de l'eau au mélange et on a séparé la phase benzénique. On a extrait la phase aqueuse par de l'éther et on a réuni les extraits étherés à la phase benzénique pour sécher le tout sur du sulfate de magnésium. On a évaporé la phase organique ainsi obtenue sous pression réduite de façon à recueillir un liquide visqueux qui cristallisa en un solide blanchâtre collant, constitué de la base qu'est le 1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo [3.1.0]hexane sous forme de racémique. On a dissous ce solide dans de l'éthanol, on a acidifié la solution à l'aide d'acide chlorhydrique éthanolique et on a ajouté de l'éther pour

produire des cristaux blanchâtres du chlorhydrate. On a recristallisé ce chlorhydrate dans du méthanol de façon à recueillir des cristaux blanchâtres possédant un point de fusion de 215-217°C.

D'une manière similaire, des réductions des imides suivants avec du Vitride[®] ont engendré les produits réduits correspondants.

| Imide | Produit de réduction |
|--|--|
| 1-phényl-2-méthyl-1,2-cyclopropanedicarboximide (E.U.A. 3.166.571-Exemple 15) | 1-phényl-5-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 161-163°C |
| N-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 3-méthyl-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 243-245°C. |
| 1-(p-tolyl)-3,N-diméthyl-1,2-cyclopropanedicarboximide (E.U.A. 3.166.571-Exemple 11) | 1-(p-tolyl)-3,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane |

EXEMPLE 2

(+)-1-(p-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a laissé reposer une fraction de 192,5 g d'acide cis-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous forme de racémique (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 892 772) et 142 g de (-)-2-aminobutanol dans 1600 ml d'acétone, pendant 48 heures, on a soumis le tout à une filtration et à un lavage à l'acétone pour obtenir un solide. On a dissous le solide dans 460 ml d'eau chaude et on a acidifié la solution. On a séparé le solide par filtration et on l'a séché à l'air. On a laissé reposer pendant plusieurs heures une fraction de 107,5 g de ce (+)-diacide brut et 79,3 g de (-)-2-aminobutanol dans 892 ml d'acétone. On a séparé le solide par filtration, on l'a séché, on l'a dissous dans 200 ml d'eau chaude, on a acidifié la solution avec de l'acide

chlorhydrique concentré pour ensuite la refroidir et la filtrer. On a recristallisé ce solide dans de l'acétonitrile de façon à obtenir l'acide (+)-cis-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +180^\circ$.

On a agité une fraction de 10,5 g de ce (+)-diacide et de 3,9 g d'urée dans 325 ml de xylène, puis on a porté le tout au reflux pendant 7,5 heures et on l'a laissé reposer jusqu'au lendemain. L'élimination du xylène par distillation, le refroidissement et la filtration ont engendré un solide blanc que l'on a recristallisé dans de l'éthanol de façon à obtenir le (+)-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +63^\circ$.

A une solution agitée de 30 ml de Vitride^(R) (solution benzénique à 70 %) on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 4,5 g de (+)-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 400 ml de benzène, en l'espace de 45 minutes, sous agitation à la température ambiante et sous azote. On a chauffé la solution jaune limpide au reflux sous atmosphère d'azote pendant 90 minutes et on l'a conservée jusqu'au lendemain à la température ambiante. On a décomposé l'excès de réactif de type hydrure par l'addition précautionneuse de 25 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On a dilué le mélange avec 200 ml d'eau et on a séparé la phase benzénique. On a extrait la phase aqueuse par du chloroforme. On a séché les phases chloroformique et benzénique réunies sous du sulfate de magnésium et on les a concentrées sous pression réduite de façon à obtenir le (+)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme d'un solide jaune collant. On a dissous ce solide dans de l'éthanol et on a acidifié la solution avec 20 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 2,3N. On a ajouté un volume de 200 ml d'éther et des cristaux se formèrent. On a recristallisé ces cristaux dans de l'acétonitrile de façon à obtenir le chlorhydrate sous la forme de cristaux blancs possédant un point de fusion de 190-192°C; $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +63^\circ$.

EXEMPLE 3

1-Phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

A une solution agitée de 30 ml de Vitride[®] (solution benzénique à 70 %), on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 6,6 g de 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 166 571, exemple 8) dans 400 ml de benzène, à la température ambiante, sous atmosphère d'azote, en l'espace de 1 heure. On a ensuite chauffé le mélange réactionnel au reflux sous atmosphère d'azote pendant 90 minutes. On a décomposé le réactif du type hydrure en excès par l'addition précautionneuse de 25 ml d'une solution 10N d'hydroxyde de sodium. On a dilué le mélange avec 200 ml d'eau et on a séparé la phase benzénique. On a extrait la phase aqueuse par du chloroforme et on a séché les extraits organiques réunis sur du sulfate de magnésium. On a concentré la solution sous pression réduite, de façon à obtenir un liquide brun que l'on a dissous dans de l'éthanol et acidifié avec 5 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 2,3N. L'addition de l'éther a provoqué la précipitation d'un solide que l'on a recristallisé dans de l'acétonitrile de façon à en recueillir des cristaux blancs possédant un point de fusion de 166-168°C.

EXEMPLE 4

3-Méthyl-1-phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

A une solution agitée de 30 ml de Vitride[®] (solution benzénique à 70 %) on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 5,5 g de N-méthyl-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 166 571, exemple 1) dans 400 ml de benzène, à la température ambiante, sous atmosphère d'azote et en l'espace de 1 heure. On a chauffé le mélange au reflux sous atmosphère d'azote pendant 90 minutes. On a décomposé le réactif du type hydrure en excès par l'addition précautionneuse de 25 ml d'une solution 10N d'hydroxyde de sodium et on a ensuite dilué le mélange

jusqu'à 200 ml avec de l'eau. On a séparé la phase benzénique et on a extrait la phase aqueuse par du chloroforme. On a séché les phases organiques réunies sur du sulfate de magnésium et on les a concentrées sous pression réduite de façon à obtenir un liquide. On a dissous le liquide dans de l'éthanol et on l'a acidifié par 15 ml d'une solution éthanolique 2,3N d'acide chlorhydrique. L'addition d'éther a provoqué la formation d'un solide que l'on a recristallisé dans un mélange d'alcool isopropylique et d'hexane de façon à obtenir des cristaux blancs possédant un point de fusion de 158-160°C.

EXEMPLE 5

1-(m-Chlorophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

On a agité une fraction de 53,6 g de m-chlorophénylacétate d'éthyle (préparé par estérification de l'acide correspondant), 51,5 g de N-bromosuccinimide et 1 g de peroxyde de benzoyle dans 1,25 l de tétrachlorure de carbone, avec un agitateur en métal Nichrome et on a porté le mélange au reflux pendant 20 heures. On a refroidi le mélange, on l'a filtré et on l'a concentré jusqu'à l'obtention d'une huile de teinte orange. La distillation sous vide a donné le produit, à savoir le α -bromo-m-chlorophénylacétate d'éthyle.

On a ajouté 0,5 ml d'éthanol à une suspension agitée de 4,4 g d'hydruure de sodium dans 500 ml d'éther, sous atmosphère d'azote. On a ajouté, goutte à goutte, un mélange de 24,8 g de l'ester ci-dessus, de 10 g d'acrylate d'éthyle et de 1 ml d'éthanol et on a agité ce mélange à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a ajouté de l'éthanol pour décomposer l'hydruure de sodium non entré en réaction et on a lavé le mélange avec 100 ml d'eau. On a séché le produit et on l'a concentré sous pression réduite de façon à recueillir un liquide jaune, à savoir le 1-(m-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diéthyle.

On a porté une fraction de 22 g de ce diester dans 150 ml d'éthanol et 150 ml d'hydroxyde de potassium 1N au reflux pendant 3,5 heures, puis on a laissé reposer le mélange à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a concentré le mélange et on l'a extrait à l'aide d'éther. On a acidifié la phase aqueuse à l'aide d'acide chlorhydrique 1N, on l'a extraite à 3 reprises avec du chloroforme, on l'a séchée et concentrée sous pression réduite de façon à recueillir une huile jaune que l'on a cristallisée dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, de façon à obtenir l'acide cis-1-(m-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme d'un solide blanc.

On a porté une fraction de 5,7 g de cet acide et 2,02 g d'urée dans 200 ml de xylène au reflux pendant 22 heures, on a refroidi le mélange, on l'a dilué à l'aide de benzène et on l'a lavé à l'éther. On a dilué la couche organique avec du chloroforme, on l'a séchée, concentrée sous pression réduite et recristallisée dans de l'acétate d'éthyle et de l'éther de pétrole de façon à obtenir le 1-(m-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

On a ajouté, goutte à goutte, une solution de 4,0 g de 1-(m-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 400 ml de benzène à une solution agitée de 30 ml de Vitride[®] (solution benzénique à 70 %), à la température ambiante, sous atmosphère d'azote, en l'espace de 1 heure. On a chauffé le mélange réactionnel au reflux sous atmosphère d'azote pendant 90 minutes. On a décomposé le réactif du type hydrure en excès avec 25 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 10N et on a dilué le mélange avec 200 ml d'eau. On a séparé la phase benzénique et on a extrait la phase aqueuse par du chloroforme. On a séché les phases organiques réunies sur du sulfate de magnésium et on les a concentrées sous pression réduite de façon à obtenir un liquide de teinte brun-orange visqueux. On a dissous le liquide dans de l'éthanol et on l'a acidifié

par de l'acide chlorhydrique éthanolique 2,3N. L'addition d'éther a provoqué la précipitation d'un solide que l'on a recristallisé dans de l'isopropanol de façon à obtenir le chlorhydrate de 1-(m-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux blancs possédant un point de fusion de 182-184°C.

EXEMPLE 6

1-(m-Fluorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a dissous une fraction de 46,2 g d'acide 1-(m-fluorophényl)acétique dans 120 ml d'éthanol. On a ajouté une fraction de 12 ml d'acide sulfurique, on a porté le mélange au reflux pendant 4,5 heures et on l'a ensuite laissé reposer à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a ajouté une fraction de 400 ml d'eau et on a extrait le mélange à 3 reprises par de l'éther, on l'a séché sur du sulfate de magnésium et on l'a concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un liquide. La distillation sous vide a engendré le 1-(m-fluorophényl)acétate d'éthyle.

On a porté un mélange de 49,3 g de 1-(m-fluorophényl)acétate d'éthyle, de 53 g de N-bromosuccinimide et de 0,95 g de peroxyde de benzoyle dans 1,6 litre de tétrachlorure de carbone au reflux et on l'a agité avec un agitateur en métal Nichrome pendant 24 heures, on l'a concentré jusqu'à l'obtention d'une huile de teinte orange et on l'a soumis à une distillation sous vide de façon à obtenir l' α -bromo-1-(m-fluorophényl)acétate d'éthyle.

A une suspension de 11 g d'hydrure de sodium dans une huile minérale dans 1 litre d'éther, sous atmosphère d'azote, on a ajouté, goutte à goutte et sous agitation, un mélange de 65 g d' α -bromo-1-(m-fluorophényl)acétate d'éthyle, de 25 g d'acrylate d'éthyle et de 2 ml d'éthanol. On a maintenu la température à 25-29°C sous agitation jusqu'au lendemain. On a refroidi le mélange, on a ajouté quelques ml d'éthanol pour décomposer l'hydrure de sodium non entré en réaction et

on a lavé le mélange successivement avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 1N, une solution diluée de bicarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium, puis on a concentré le mélange jusqu'à l'obtention d'un liquide que l'on a soumis à une distillation sous vide de façon à recueillir le 1-(m-fluorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diéthyle.

On a porté un mélange de 20,5 g du diester ci-dessus et de 160 ml d'hydroxyde de potassium 1N dans 150 ml d'éthanol au reflux pendant 3,5 heures et on l'a concentré. On a acidifié le mélange avec de l'acide chlorhydrique 1N, on l'a extrait à 3 reprises avec du chloroforme, on l'a séché et on l'a concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un solide. On a recristallisé le solide à 2 reprises dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole de manière à obtenir l'acide cis-1-(m-fluorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique.

On a chauffé un mélange agité de 8,0 g du diacide sus-mentionné et de 2,6 g d'urée dans 500 ml de xylène au reflux pendant 22 heures. On a dilué la solution avec du benzène, on l'a lavée à l'eau et on l'a séchée sur du sulfate de magnésium. On a concentré la couche organique sous pression réduite de façon à obtenir le 1-(m-fluorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme d'un solide blanchâtre.

A une solution agitée de 30 ml de Vitride[®], on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 5,6 g de 1-(m-fluorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 400 ml de benzène à la température ambiante, en l'espace de 90 minutes et sous atmosphère d'azote. On a porté le mélange réactionnel au reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 90 minutes. On a décomposé le réactif du type hydrure en excès par l'addition précautionneuse de 25 ml d'une solution 10N d'hydroxyde de sodium et on a ensuite dilué le mélange avec 200 ml d'eau. On a séparé la phase benzénique et on a extrait la phase aqueuse par du chloroforme. On a séché les solutions

organiques réunies sur du sulfate de magnésium et on les a concentrées sous pression réduite de façon à obtenir un mélange d'un solide huileux et d'un liquide visqueux. On a dissous ce mélange dans de l'éthanol et on l'a acidifié avec de l'acide chlorhydrique éthanolique. L'addition d'éther a engendré un précipité que l'on a recristallisé dans de l'acétonitrile de façon à obtenir le chlorhydrate de 1-(m-fluorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux gris possédant un point de fusion de 140-146°C.

EXEMPLE 6A

(-)-1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a ajouté 150 ml de Vitride[®] à une suspension agitée de 18,7 g de (-)-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611, exemple 8) dans 500 ml de benzène, sous atmosphère d'azote, en l'espace de 10 minutes. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 2 heures, on l'a porté au reflux pendant 4 heures et on l'a ensuite laissé reposer à la température ambiante pendant 20 heures. On a précautionneusement ajouté une fraction de 150 ml d'hydroxyde de sodium 10-N sous agitation. On a lavé la couche organique à l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une huile jaune. On a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec à travers la solution jusqu'à ce que la précipitation cessât et on a filtré le mélange de façon à obtenir des cristaux incolores. On a recristallisé ces cristaux dans de l'acétonitrile de façon à obtenir des cristaux de teinte havane pâle possédant un point de fusion de 170-172°C.

EXEMPLE 7

1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

On a ajouté 150 ml de Vitride[®] (solution benzénique à 70 %) à une suspension agitée de 18,7 g de 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (brevet des Etats-Unis d'Amérique

N° 3 166 571, exemple 8) dans 500 ml de benzène, sous atmosphère d'azote, en l'espace de 10 minutes. On a agité le mélange pendant 2 heures, on l'a porté au reflux pendant 4 heures et on l'a ensuite laissé reposer pendant 20 heures. On a précautionneusement ajouté une fraction de 150 ml d'hydroxyde de sodium 10N. sous agitation. On a lavé la couche organique avec de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite de façon à recueillir le produit souhaité sous la forme d'une huile possédant un point d'ébullition de 130-133°C/15 mm.

EXEMPLE 8

(+)-1-(p-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une solution agitée de 11,08 g de (+)-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 50 ml de diméthylformamide anhydre, on a ajouté 2,4 g d'hydruure de sodium (54 % dans une huile minérale), en l'espace de 15 minutes et sous atmosphère d'azote. On a agité le mélange pendant 30 minutes et on y a ajouté 5 ml d'iodométhane en l'espace de 5 minutes. On a laissé reposer le mélange pendant 15 minutes, on l'a chauffé au bain de vapeur pendant 15 minutes, on l'a refroidi et versé dans 150 ml d'eau. On a filtré le mélange, on l'a lavé à l'éther de pétrole et on l'a séché de façon à obtenir des cristaux incolores de (+)-N-méthyl-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

On a ajouté 20 ml de Vitride® à une solution agitée de 3,92 g de (+)-N-méthyl-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 100 ml de benzène, sous atmosphère d'azote, en l'espace de 10 minutes. On a agité le mélange pendant 2 heures à la température ambiante et on l'a ensuite porté au reflux pendant 2 heures. On a précautionneusement ajouté une fraction de 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche benzénique à l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite de façon

89341

à recueillir une huile. On a dissous cette huile dans 200 ml d'éther et on a saturé la solution d'acide chlorhydrique sec de façon à obtenir un gâteau cristallin incolore que l'on a recristallisé dans de l'acétonitrile de façon à obtenir le chlorhydrate de (+)-1-(p-chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux de teinte havane pâle possédant un point de fusion de 209-210°C., $[\alpha]_D^{25} \text{CH}_3\text{OH} = +67^\circ$.

EXEMPLE 9

1-(p-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une solution agitée de 44,2 g du racémique du 1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 200 ml de diméthylformamide anhydre, on a ajouté 10,0 g d'hydruure de sodium (50 % dans une huile minérale) en l'espace de 5 minutes. On a lentement ajouté une fraction de 20 ml d'iodométhane sous agitation et en l'espace de 5 minutes. On a ensuite chauffé le mélange au bain de vapeur pendant 30 minutes, on l'a refroidi et on l'a versé dans 500 ml d'eau. On a recueilli le solide par filtration et on l'a recristallisé dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle de façon à obtenir des cristaux incolores du racémique du N-méthyl-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

A une solution agitée de 11,8 g du produit susmentionné dans 250 ml de benzène, on a ajouté, sous atmosphère d'azote, 60 ml de Vitride® en l'espace de 10 minutes. Après un repos de 16 heures, on a porté le mélange au reflux pendant 4 heures, on l'a refroidi et on y a précautionneusement ajouté 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a séché la couche organique sur du sulfate de sodium, puis sur du sulfate de magnésium, on l'a filtrée et on l'a évaporée sous pression réduite de façon à recueillir la base libre sous la forme d'une huile jaune pâle. On a dissous l'huile dans 200 ml d'éther et on a saturé la solution d'acide chlorhydrique gazeux sec. On a récupéré le solide et on l'a cristallisé dans de l'acétonitrile

e

de façon à obtenir des plaquettes de teinte havane pâle possédant un point de fusion de 180-182°C.

EXEMPLE 10

3-Benzyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A 37,4 g de 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 200 ml de diméthylformamide anhydre, on a ajouté 10 g d'hydrure de sodium (50 % dans une huile minérale), sous agitation, on a ajouté, goutte à goutte, une fraction de 25,4 ml de chlorure de benzyle. On a ajouté une fraction de 20 mg d'iodure de potassium. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 2 heures et on l'a ensuite versé dans 1 litre d'eau de façon à produire un résidu gommeux que l'on a traité par de l'éther de pétrole de façon à obtenir le N-benzyl-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux jaune pâle.

A une solution agitée de 13,87 g du produit susmentionné dans 250 ml de benzène, on a ajouté, sous atmosphère d'azote, 60 ml de Vitride® en l'espace de 10 minutes. On a porté le mélange au reflux pendant 5 heures, on l'a refroidi et on y a précautionneusement ajouté de l'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche benzénique à l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une huile de teinte ambre. On a dissous l'huile dans de l'éther, on y a ajouté de l'acide chlorhydrique gazeux et on a récupéré le solide pour le recristalliser dans de l'alcool isopropylique de façon à en obtenir des cristaux incolores possédant un point de fusion de 194-196°C.

EXEMPLE 11

3-Cyclopropylméthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une suspension agitée de 61,2 g de 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 2 166 571, exemple 8) dans 2 litres de benzène, on a ajouté 400 ml de Vitride® sous atmosphère d'azote. On a agité le

le mélange à la température ambiante pendant 2 heures, on l'a porté au reflux pendant 4 heures et on l'a ensuite agité à la température ambiante pendant 20 heures. On a précautionneusement ajouté une fraction de 400 ml d'hydroxyde de sodium 10N sous agitation. On a lavé la couche organique à 2 reprises avec de l'hydroxyde de sodium dilué et ensuite avec de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée de façon à obtenir une huile de teinte ambre. On a dissous cette huile dans de l'acide chlorhydrique dilué, on a lavé la solution à l'éther, on l'a filtrée et on a alcalinisé le filtrat à l'aide d'hydroxyde de sodium. On a extrait le filtrat alcalin à l'aide de benzène, puis on a opéré un séchage sur du sulfate de magnésium, une filtration et une évaporation de façon à obtenir le 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme d'une huile ambre. A une solution de 15,9 g de 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane dans 100 ml de benzène et 20 ml de triéthylamine, on a ajouté 11,0 g de chlorure d'acide cyclopropanecarboxylique dans 20 ml de benzène en l'espace de 5 minutes. On a agité le mélange pendant 30 minutes et on y a ajouté 50 ml d'eau. On a extrait la couche benzénique par une solution diluée de bicarbonate de sodium, puis par de l'acide chlorhydrique dilué et ensuite par de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée de façon à obtenir le 3-cyclopropylcarbonyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'une huile brune comme produit.

A une solution de 11,35 g de 3-cyclopropylcarbonyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane on a ajouté 25 ml de Vitride[®] sous agitation. On a laissé reposer le mélange pendant 18 heures, on l'a chauffé au reflux pendant 2 heures, on l'a refroidi et on y a lentement ajouté 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée jusqu'à l'obtention d'une

huile de teinte brune. On a dissous cette huile dans de l'éther et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec dans cette solution, de façon à produire des cristaux roses. On a recristallisé ces cristaux dans de l'alcool isopropylique de façon à obtenir des cristaux roses possédant un point de fusion de 154-155°C.

D'une manière analogue, on a fait réagir le 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Exemple 32) sur le chlorure de cyclopropanecarbonyl de façon à obtenir le 3-cyclopropanecarbonyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane que l'on a réduit de la manière décrite plus haut, afin d'obtenir le chlorhydrate de 3-cyclopropylméthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 180-182°C.

EXEMPLE 12

3-Phénéthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une solution agitée de 9,35 g de 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 50 ml de diméthylformamide, on a ajouté 2,5 g d'hydruure de sodium (50 % dans une huile minérale) en l'espace de 5 minutes. On a chauffé ce mélange et on l'a agité pendant 1/2 heure, on y a ajouté 0,1 g d'iodure de potassium et ensuite 9,25 g de bromure de phénéthyle. On a agité le mélange ainsi obtenu pendant 1/2 heure, on l'a chauffé au bain de vapeur pendant 15 minutes, on l'a filtré à la température ambiante pendant 15 minutes, et on l'a ensuite versé dans 1 litre d'eau rendue acide à l'aide d'acide acétique. On a extrait le mélange à l'aide de chlorure de méthylène et on a réuni cette solution à 50 g de silicate de magnésium puis on a procédé à une évaporation sous pression réduite. On a appliqué la poudre résiduelle à une colonne de silicate de magnésium et on a procédé à l'élution avec 1 litre d'éther de pétrole, 500 ml de chlorure de méthylène, 1 litre de chloroforme, et on a ensuite procédé à une évaporation, de façon à obtenir le N-phénéthyl-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide

sous la forme d'une huile incolore.

A une solution de 5,80 g du composé ci-dessus dans 50 ml de benzène, on a ajouté 10 ml de Vitride[®] sous agitation. On a laissé reposer le mélange pendant 18 heures, on l'a chauffé au reflux pendant 2 heures, on l'a refroidi et traité avec 10 ml d'hydroxyde de sodium 10N, de la façon décrite à l'exemple 11, de manière à obtenir le produit cristallin possédant un point de fusion de 207-209°C.

EXEMPLE 13

3-Isopropyl-1-phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

On a porté un mélange de 20,6 g d'acide 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboxylique (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 166 571) et de 15 g de 1,3-diisopropylurée dans 500 ml de xylène au reflux pendant 6 heures, on l'a filtré et on a chassé le solvant sous pression réduite de façon à obtenir une huile. On a provoqué l'absorption de l'huile sur du silicate de magnésium dans 500 ml de chlorure de méthylène. On a évaporé le solvant de façon à laisser subsister une poudre. On a ajouté cette poudre à du silicate de magnésium sur un entonnoir Buchner et on l'a éluée à l'aide de 500 ml d'éther de pétrole et ensuite à l'aide de 1 litre de chlorure de méthylène. On a évaporé le chlorure de méthylène de façon à obtenir le N-isopropyl-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme d'une huile incolore.

A une solution de 9,17 g du produit ci-dessus dans 100 ml de benzène, on a ajouté 20 ml de Vitride[®] sous agitation. On a laissé reposer le mélange pendant 18 heures, on l'a porté au reflux pendant 2 heures, on l'a refroidi et on y a lentement ajouté 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis 30 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On a extrait la couche organique par de l'acide chlorhydrique dilué. On a alcalinisé l'extrait aqueux par de l'hydroxyde de sodium, on l'a extrait à l'éther, séché sur du sulfate de magnésium et on y a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec de manière à produire une

gomme que l'on a triturée avec de l'éther et cristallisée dans de l'acétone de façon à obtenir des cristaux de teinte havane possédant un point de fusion de 141-144°C.

D'une manière analogue, l'acide 1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611, exemple 1) et la 1,3-diphénylurée ont donné le N,1-diphényl-1,2-cyclopropanecarboximide que l'on a ensuite réduit à l'aide de Vitride[®] de façon à obtenir le 1,3-diphényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 14

1-(p-Trifluorométhylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

En utilisant le procédé décrit à l'exemple 5, on a converti le p-(trifluorométhyl)phénylacétate d'éthyle en α -bromo-p-(trifluorométhyl)phénylacétate d'éthyle et on a fait réagir ce dernier produit sur un mélange d'acrylate d'éthyle et d'hydrure de sodium, de manière à obtenir le 1-(p-trifluorométhylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diéthyle. L'hydrolyse, réalisée avec de l'hydroxyde de potassium 1N, a donné l'acide cis-1-(p-trifluorométhylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme de cristaux incolores. On a ensuite fait réagir ce diacide sur de l'urée, de façon à obtenir le 1-(p-trifluorométhylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux incolores.

A une solution de 3,5 g de cet imide, dans 75 ml de benzène, on a ajouté 20 ml de Vitride[®]. On a chauffé ce mélange au reflux pendant 1 heure, on l'a refroidi jusqu'à la température ambiante et on a décomposé l'excès de réactif du type hydrure à l'aide de 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche benzénique à l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite de façon à recueillir une huile de teinte ambre. On a dissous cette huile dans de l'éther et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sec dans cette solution. On a recueilli

le précipité ainsi obtenu par filtration et on l'a recristallisé dans de l'alcool isopropylique de façon à recueillir le produit possédant un point de fusion de 249-251°C.

EXEMPLE 15

3-(p-Chlorobenzyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane

On a fait réagir une fraction de 19,35 g de 1-p-chlorophényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, 10,59 g de carbonate de sodium et 17,5 g de chlorure de p-chlorobenzoyl dans du benzène. On a évaporé le benzène, on a dissous le résidu pourpre foncé dans 200 ml de chloroforme et on a lavé la solution successivement avec du carbonate de sodium à 5 %, de l'acide chlorhydrique 0,5N et ensuite avec de l'eau et on l'a séchée sur du sulfate de sodium de façon à obtenir une huile de teinte pourpre foncée. L'addition d'éther a permis d'obtenir le produit, à savoir le 3-p-chlorobenzoyl-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, sous la forme de cristaux gris.

On a dissous une fraction de 16,60 g de 3-(p-chlorobenzoyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane dans 160 ml de benzène et on y a ajouté 55,5 g de Vitride[®], l'addition se faisant goutte à goutte. On a porté le mélange au reflux pendant 2 heures, on l'a refroidi et on l'a lentement traité par de l'hydroxyde de sodium 10N. On a ajouté de l'eau, on a séparé la couche organique et on l'a lavée à 3 reprises avec de l'eau et on l'a ensuite séchée sur du sulfate de magnésium. L'élimination du solvant a permis d'obtenir un solide blanchâtre possédant un point de fusion de 88-92°C.

D'une manière analogue, des réductions des amides suivants à l'aide de Vitride[®] ont permis d'obtenir les produits réduits correspondants.

| Amide | Produit de réduction |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">A</p> <p>3-(2-naphtyl-carbonyl)- 1-(p-chlorophényl)-3- azabicyclo[3.1.0]hexane</p> | <p>3-(2-naphtyl-méthyl)- 1-(p-chlorophényl)-3- azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 136-138°C</p> |
| <p style="text-align: center;">B</p> <p>3-(5-norbornén-2-ylcar- bonyl)-1-(p-chlorophényl)- 3-azabicyclo[3.1.0]hexane</p> | <p>3-(5-norbornén-2-yl- méthyl-1-(p-chloro- phényl)-3-azabicyclo- [3.1.0]hexane, chlor- hydrate, P.F. 214- -217°C</p> |
| <p style="text-align: center;">C</p> <p>3-acétyl-1-(p-amino- phényl)-3-azabicyclo- [3.1.0]hexane</p> | <p>3-éthyl-1-(p-amino- phényl)-3-azabicyclo- [3.1.0]hexane</p> |
| <p style="text-align: center;">D</p> <p>1-(p-chlorophényl)-3- propiolyl-3-azabicyclo- [3.1.0]hexane</p> | <p>1-(p-chlorophényl)-3- propargyl-3-azabicyclo- [3.1.0]hexane</p> |

On a préparé les intermédiaires susmentionnés A, B et D par acylation des 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes correspondants par le chlorure d'acide convenable, de la manière décrite à l'exemple 15.

On a préparé le composé qu'est le 3-acétyl-1-(p-amino-phényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane par l'acétylation du 1-(p-nitrophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Exemple 30) de la manière décrite à l'exemple 15, acylation suivie d'une réduction avec du palladium sur charbon de bois dans du tétrahydrofurane.

EXEMPLE 16

3-(1-Adamantylméthyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane

On a fait réagir une fraction de 19,35 g de 1-p-chlorophényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, de 10,59 g de carbonate de sodium

et 19,87 g de chlorure d'acide 1-adamantanecarboxylique, selon le mode opératoire décrit à l'exemple 32, de manière à obtenir le produit, à savoir le 3-(1-adamantylcarbonyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, sous la forme d'un solide blanc possédant un point de fusion de 163-165°C.

On a traité une fraction de 17,77 g de 3-(1-adamantylcarbonyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, de la manière décrite à l'exemple 15, de façon à obtenir une huile jaune qui cristallise en un solide blanc lors de son repos et qui possède un point de fusion de 72-75°C.

EXEMPLE 17

3-Allyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A 18,7 g de 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 100 ml de diméthylformamide, on a ajouté 5 g d'hydrure de sodium (50 % dans une huile minérale). On a chauffé le mélange au bain de vapeur et on y a ajouté 9 ml de bromure d'allyle en l'espace de 5 minutes et sous agitation. On a chauffé le mélange au bain de vapeur pendant 1/2 heure, puis à la température ambiante pendant 2 heures, on l'a versé dans 1 litre d'eau et on l'a extrait par du chlorure de méthylène. On a mélangé la couche organique à 50 g de silicate de magnésium et on l'a évaporée à l'évaporateur rotatif. On a ensuite ajouté ce mélange à 200 g de silicate de magnésium dans un entonnoir Buchner et on a procédé à une élution avec 1 litre d'éther de pétrole et ensuite 1 litre de chloroforme. On a évaporé la fraction chloroformique sous pression réduite, de façon à obtenir le N-allyl-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme d'une huile incolore.

On a ajouté 17,5 ml de Vitride[®] à une solution de 8,0 g du produit ci-dessus dans 70 ml de benzène. On a chauffé le mélange au reflux pendant 2 heures et on l'a ensuite agité à la température ambiante pendant 2 heures. Le traitement tel que décrit à l'exempl 15 a permis d'obtenir le produit souhaité possédant un point de fusion de 124-128°C.

D'une manière analogue, on a fait réagir le 1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide (Exemple 32) sur le bromure d'allyle de manière à obtenir le N-allyl-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide que l'on a ensuite réduit de la manière décrite plus haut pour obtenir le chlorhydrate de 3-allyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 165-167°C.

D'une manière similaire, on a fait réagir le 1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide (Exemple 32) sur le bromure de propargyle de manière à obtenir le N-propargyl-1-(p-tolyl)-1,2-azacyclopropanedicarboximide que l'on a ensuite réduit de la façon décrite plus haut, pour recueillir le chlorhydrate de 3-propargyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 18

3-Ethyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A 15,9 g de 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane dans 20 ml de pyridine, on a ajouté 20 ml d'anhydride acétique. On a laissé reposer le mélange à la température ambiante jusqu'au lendemain et on l'a ensuite évaporé de façon à obtenir une huile. On a dissous cette huile dans un mélange d'éther et de chlorure de méthylène, on a lavé la solution à l'acide chlorhydrique diluée et ensuite au bicarbonate de sodium, puis on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée de façon à obtenir un liquide de teinte ambre pâle. On a cristallisé ce liquide dans de l'hexane de façon à obtenir le 3-acétyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 63-65°C.

On a traité une fraction de 10,0 g de 3-acétyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane dans 100 ml de benzène par 25 ml de Vitride[®], de la manière décrite à l'exemple 15, pour obtenir des cristaux de teinte havane possédant un point de fusion de 148-152°C.

EXEMPLE 19

3-(Cyclohexylméthyl)-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a ajouté une fraction de 6,4 g de 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane à 60 ml de benzène. On a ajouté une fraction de 4,2 g de carbonate de sodium dans 40 ml d'eau, sous agitation. On a ajouté une fraction de 5,9 g de chlorure de cyclohexylcarbonyle dans 40 ml de benzène et on a agité le mélange jusqu'au lendemain. On a extrait le solide huileux dans la couche aqueuse par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau et de l'acide chlorhydrique dilué, on les a séchés sur du sulfate de magnésium, on les a filtrés et évaporés. On a extrait le résidu huileux par de l'éther de façon à recueillir un produit solide comme produit, à savoir le 3-cyclohexylcarbonyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 81-82°C.

On a traité une fraction de 7,0 g de 3-cyclohexylcarbonyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane dans 50 ml de benzène, par 13 ml de Vitride^(R) et 13 ml d'hydroxyde de sodium 10N, de la manière décrite à l'exemple 15, de façon à obtenir le chlorhydrate sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 215-218°C.

EXEMPLE 20

1-(p-Méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a porté un mélange de 2,6 g de 1-(p-méthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diéthyle (préparé par mise en oeuvre du procédé décrit à l'exemple 5, à partir de p-méthoxyphénylacétate d'éthyle), de 20 ml d'hydroxyde de potassium 1N et de 20 ml d'éthanol au reflux pendant 3,5 heures et on a chassé l'éthanol par concentration. On a ajouté une fraction de 20 ml d'acide chlorhydrique 1N et ensuite des fractions croissantes d'acide jusqu'à ce que le pH fût de 1. On a extrait le mélange à 3 reprises à l'aide de chloroforme, on l'a séché et concentré jusqu'à l'obtention

d'un solide jaune. On a recristallisé ce solide dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane, de façon à recueillir l'acide cis-1-(p-méthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme d'un solide jaune pâle.

On a porté une fraction de 6,6 g de ce diacide, 2,4 g d'urée et 300 ml de xylène au reflux et on a agité le mélange pendant 24 heures. On a refroidi le mélange, on l'a dilué avec 25 ml de benzène, on l'a lavé à l'eau, on l'a séché et on l'a concentré sous pression réduite de façon à obtenir un solide que l'on a recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane de façon à obtenir le 1-(p-méthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

On a mélangé une fraction de 3,0 g du produit décrit ci-dessus à 70 ml de benzène et on a ajouté 20 ml de Vitride[®] au mélange en l'espace de 5 minutes et sous agitation. Après agitation pendant 1/2 heure et chauffage au reflux pendant 1 heure, on a refroidi le mélange et on a ajouté 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis du chlorure de sodium saturé. On a séché la couche organique sur du sulfate de magnésium, on l'a filtrée et évaporée de façon à obtenir une huile. On a dissous l'huile dans de l'éther et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution ainsi obtenue. On a recristallisé le solide qui s'était formé dans de l'alcool isopropylique de façon à obtenir des plaquettes rose pâle possédant un point de fusion de 174-175°C.

EXEMPLE 21

(+)-1-Phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

A une suspension agitée de 10 g de (+)-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (J. Med. Chem. 24:481) dans 300 ml de benzène sous atmosphère d'azote, on a ajouté 80 ml de Vitride[®]. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 2 heures, on l'a porté au reflux pendant 4 heures, on l'a agité à la température ambiante pendant 20 heures et

on y a ensuite lentement ajouté 80 ml d'hydroxyde de sodium 10N sous agitation. On a lavé la couche organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a filtrée. On a évaporé le filtrat, on a ajouté de l'éther et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans le mélange ainsi obtenu. On a récupéré le produit par filtration et on l'a recristallisé dans de l'acétonitrile, de manière à en obtenir des aiguilles incolores possédant un point de fusion de 169-171°C, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +68^\circ$.

EXEMPLE 22

1-(p-Chlorophényl)-3-(o-fluorobenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a fait réagir une fraction de 19,53 g de 1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, 10,59 g de carbonate de sodium et 15,8 g de chlorure de o-fluorobenzoyl, de façon à obtenir le 3-(o-fluorobenzoyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme d'une gomme brune.

On a fait réagir une fraction de 13,9 g de 3-(o-fluorobenzoyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, de la manière décrite à l'exemple 15, sur 50 ml de Vitride[®] de façon à obtenir une huile de teinte jaune clair. On a traité cette base par de l'acide chlorhydrique éthanolique et de l'éther de façon à obtenir le chlorhydrate sous la forme d'un solide blanc possédant un point de fusion de 204-206°C.

D'une manière similaire, on a réduit le 3-(p-fluorobenzoyl)-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane par du Vitride[®] de façon à obtenir le 3-(p-fluorobenzyl)-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

De même, on a préparé le 3-(m-fluorobenzoyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane à partir du 1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane et du chlorure de m-fluorobenzoyl, puis on a converti le produit ainsi obtenu

en chlorhydrate de 3-(m-fluorobenzyl)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane possédant un point de fusion de 241-244°C , de la manière décrite plus haut.

EXEMPLE 23

1-(3,4-Dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a saturé une solution de 59,5 g d'acide 3,4-dichlorophényl acétique dans 50 ml d'éthanol absolu à l'aide d'acide chlorhydrique anhydre et on l'a ensuite chauffée au reflux pendant 2 heures. On a concentré le mélange sous pression réduite jusqu'à un volume de 200 ml, on l'a dilué avec 200 ml d'eau et on l'a neutralisé avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré. On a extrait le mélange aqueux à 3 reprises par du chloroforme. La concentration et la décoloration des extraits chloroformiques ont permis d'obtenir le 3,4-dichlorophénylacétate d'éthyle sous la forme d'une huile jaune.

Dans un ballon à 3 cols, équipé d'un agitateur en Nichrome et d'un condenseur à reflux, on a introduit 7,0 g de 3,4-dichlorophénylacétate d'éthyle, 5,9 g de N-bromosuccinimide, 0,1 g de peroxyde de benzoyle et 150 ml de tétrachlorure de carbone. On a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 18 heures, on l'a refroidi et on l'a filtré. On a concentré le filtrat au tétrachlorure de carbone sous pression réduite, de façon à obtenir un liquide de teinte orange intense. La distillation sous vide à une température de 115 à 120°C (0,5 mm) a donné le α -bromo-3,4-dichlorophénylacétate d'éthyle sous la forme d'un liquide jaune pâle.

On a converti ce produit en cis-1-(3,4-dichlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diéthyle, par mise en oeuvre du procédé décrit par L. L. McCoy, J. A. C. S. 80: 6568 (1958).

On a porté un mélange de 150 g de ce diester et de 66 g d'hydroxyde de potassium à 85 % dans 500 ml d'eau et 500 ml d'éthanol au reflux pendant 6 heures, puis on a refroidi le tout sur de la glace. On a extrait la matière huileuse dans

de l'éther et on a acidifié la couche aqueuse avec 100 ml d'acide chlorhydrique 12N. La couche huileuse intérieure cristallisa lentement pour donner un gâteau cristallin incolore. On a recristallisé ce produit dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle, de façon à obtenir des cristaux incolores de l'acide 1-(3,4-dichlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique.

On a porté un mélange de 30,3 g de ce diacide et de 12,6 g d'urée dans 1 litre de xylène au reflux pendant 6 heures. On a chassé le solvant sous pression réduite et on a mis le résidu cristallin en suspension dans de l'eau. On a recueilli les cristaux incolores par filtration, on les a lavés à l'eau et on les a séchés à l'air de façon à obtenir le 1-(3,4-dichlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

A 40 ml d'un mélange borane-tétrahydrofuranne 1 molaire, on a ajouté, sous agitation, sous atmosphère d'azote et à 0°C, une solution de 2,56 g de cet imide dans 50 ml de tétrahydrofuranne, en l'espace de 15 minutes. On a chauffé la solution au bain de vapeur pendant 1 heure, puis on l'a refroidie dans de la glace. On a ensuite ajouté 20 ml d'acide chlorhydrique 6N et on a chassé le tétrahydrofuranne sous pression réduite. On a alcalinisé le résidu avec 75 ml d'hydroxyde de sodium 5N et on a ensuite extrait la solution ainsi obtenue par de l'éther. On a séché l'extrait sur du sulfate de magnésium, on l'a filtré, on a saturé le filtrat d'acide chlorhydrique. On a recueilli les cristaux précipités par filtration et on les a recristallisés dans de l'alcool isopropylique de façon à obtenir 1,70 g de chlorhydrate de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores, possédant un point de fusion de 180-181°C.

De manière similaire, on a réduit les imides suivants, préparés de la manière décrite plus haut, en les 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes correspondants :

| Imide | Produit de réduction |
|--|--|
| 1-(p-éthylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(p-éthylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 207-209°C |
| 1-(p-hexylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(p-hexylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 181-183°C |
| 1-(m-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(m-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 129-131°C |
| 1-(p-bromophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(p-bromophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 231-233°C |
| 1-(p-fluorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(p-fluorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 170-172°C |

De la manière décrite plus haute, on a converti le N-benzoyl-1-(p-bromophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide, préparé par la réaction du 1-(p-bromophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sur le chlorure de benzyle, comme décrit à l'exemple 10, en 3-benzyl-1-(p-bromophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 69-70°C.

EXEMPLE 24

1-(m-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane chlorhydrate

On a dissous une fraction de 92,3 g de m-anisidine dans 225 ml d'acide chlorhydrique concentré, 150 ml d'eau et 150 g de glace et on a refroidi le tout jusqu'à 0°C. On a procédé à une diazotation soigneuse de ce mélange, sous vigoureuse

agitation et à 0-5°C, à l'aide de 52,5 g de nitrite de sodium dans 120 ml d'eau. On a ensuite ajouté ce mélange à 83,25 g de N-méthylmaléimide dans 225 ml d'acétone à 0°C. On a ajusté la valeur du pH à 3,0 et on a ajouté 25,5 g de chlorure cuivreux dihydraté, en une fraction, cette addition étant suivie de celle de 200 ml d'acétone, sous agitation. L'évaporation de l'acétone et la décantation de la couche aqueuse ont permis d'obtenir un résidu noir que l'on a porté à l'ébullition avec 1 litre de benzène, mélange que l'on a séché sur du sulfate de magnésium et filtré à travers un entonnoir buchner contenant 50 g de silicate de magnésium activé. On a porté le résidu à l'ébullition avec 1 litre de benzène et on l'a filtré à travers du silicate de magnésium activé. On a évaporé le filtrat foncé sous pression réduite et on l'a ensuite chauffé pendant 10 minutes avec 100 ml de 2,6-lutidine afin d'assurer la déshydrochloration. On a réuni cette solution à 500 ml d'eau et 400 ml de pyridine et on a soumis le tout à une filtration. On a comprimé le gâteau cristallin de façon à le débarrasser de l'huile foncée et on l'a ensuite porté à l'ébullition avec 500 ml d'éthanol à 90 %. On a refroidi le mélange ainsi obtenu et on l'a filtré de façon à obtenir le 2-(m-méthoxyphényl)-N-méthylmaléimide sous la forme de cristaux de teinte orange.

On a converti ce produit en 1-(m-méthoxyphényl)-N-méthyl-1,2-cyclopropanedicarboximide par mise en oeuvre du procédé de P. T. Izzo, J. Organic Chemistry 28: 1713 (1963).

A un mélange de 3,0 g de cet imide dans 70 ml de benzène, on a ajouté 20 ml de Vitride[®], en l'espace de 5 minutes, sous atmosphère d'azote et sous agitation. On a agité le mélange pendant 30 minutes, on l'a porté au reflux pendant 1 heure, on l'a refroidi et on y a ajouté 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis une solution saturée de chlorure de sodium. On a séché la couche organique sur du sulfate de magnésium, on l'a filtrée et évaporée de façon à recueillir des cristaux que

l'on a recristallisés dans de l'éther. La réaction sur de l'acide chlorhydrique gazeux et la recristallisation dans de l'alcool isopropylique ont permis d'obtenir le produit cristallin qu'est le chlorhydrate de 1-(m-méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 148-150°C.

EXEMPLE 25

(+)-3-Méthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a fait réagir un mélange de 10 g. de (+)-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (J. Med. Chem. 24:481), de 2,67 g d'hydrure de sodium (50 % dans une huile minérale), de 50 ml de diméthylformamide et de 5 ml d'iodure de méthyle et on a versé le tout dans 500 ml d'eau. On a extrait ce mélange par du chlorure de méthylène, on a procédé à un lavage à l'eau, à un séchage sur du sulfate de magnésium et à une évaporation. On a adsorbé le résidu sur du silicate de magnésium activé dans un entonnoir Buchner et on l'a lavé avec 250 ml de benzène. On a lavé l'éluat avec 500 ml de chlorure de méthylène et on l'a évaporé de façon à recueillir des cristaux verts de (+)-1-phényl-N-méthyl-1,2-cyclopropanedicarboximide.

On a fait réagir une fraction de 3,0 g de cet imide dans 70 ml de benzène sec sur 20 ml de Vitride®. On a agité le mélange pendant 15 minutes à la température ambiante et ensuite au bain de vapeur pendant 15 minutes. Après refroidissement, on a traité le mélange réactionnel de la manière décrite à l'exemple 8 pour obtenir le chlorhydrate de (+)-1-phényl-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux possédant un point de fusion de 188-190°C., $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +72^\circ$.

EXEMPLE 26

1-(p-Chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane

En utilisant le procédé décrit à l'exemple 5, on a converti le (p-chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)acétate de méthyle en

bromo(p-chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)acétate de méthyle et on a ensuite fait réagir ce produit sur un mélange d'acrylate de méthyle et d'hydrure de sodium de façon à obtenir le 1-(p-chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)cyclopropanedicarboxylate de diméthyle. L'hydrolyse réalisée avec de l'hydroxyde de potassium 1N a permis d'obtenir l'acide cis-1-(p-chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme de cristaux incolores et on a ensuite fait réagir ce diacide sur l'urée pour obtenir le 1-(p-chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux incolores.

A une solution de 0,28 g de 1-(p-chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)cyclopropanedicarboximide dans 10 ml de benzène, on a ajouté 1 ml de Vitride[®]. On a porté le mélange au reflux pendant 1 heure, on l'a refroidi jusqu'à la température ambiante et on a décomposé l'excès de réactif du type hydrure par 1 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche benzénique avec de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite de manière à obtenir une huile de teinte ambre. On a dissous cette huile dans de l'éther et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique sec dans la solution. On a recueilli le précipité ainsi obtenu par filtration et on l'a recristallisé dans de l'alcool isopropylique de manière à obtenir le chlorhydrate de 1-(p-chloro- α,α,α -trifluoro-m-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. La purification du chlorhydrate par recristallisation dans de l'acétonitrile a permis d'en recueillir des cristaux incolores possédant un point de fusion de 164-166°C.

EXEMPLE 27

3,6-Diméthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une solution agitée de N,3-diméthylcyclopropane-1,2-dicarboximide (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 166 571, Exemple 2) dans du benzène, on a ajouté du Vitride[®] pendant

plusieurs minutes. On a agité cette solution à la température ambiante pendant plusieurs heures, on l'a portée au reflux pendant 1 heure et on l'a ensuite refroidie et réunie à de l'hydroxyde de sodium et traitée et convertie en chlorhydrate de manière à obtenir le produit indiqué dans le titre.

EXEMPLE 28

1-(p-Acétamidophényl)-3-éthyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane

A une suspension de 3-éthyl-1-(p-aminophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane (Exemple 15) dans de l'acétate de sodium aqueux, on a ajouté de l'anhydride acétique. On a chauffé le tout au bain de vapeur pendant plusieurs minutes et on l'a filtré de façon à obtenir le produit souhaité.

EXEMPLE 29

1-(m-Hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane

On a porté une solution de 1-(m-méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane dans de l'acide bromhydrique à 48 % au reflux pendant plusieurs heures et on a alcalinisé la solution par du bicarbonate de sodium. On a recueilli le phénol souhaité par filtration.

EXEMPLE 30

1-(p-Nitrophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

On a ajouté 15 ml d'acide nitrique concentré en l'espace de 30 minutes à une solution agitée de 20,6 g d'acide 1-phényl-cyclopropane-1,2-dicarboxylique (J. Med. Chem. 24:481) dans 25 ml d'acide sulfurique concentré, à 0°C. On a agité la solution ainsi obtenue à la température ambiante pendant 30 minutes et on l'a ensuite versée sur de la glace. On a recristallisé le produit cristallin dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle de façon à obtenir l'acide 1-(p-nitrophényl)-cyclopropane-1,2-dicarboxylique sous la forme de cristaux incolores.

On a converti le diacide susmentionné en 1-(p-nitrophényl)-1,2-cyclopropane-dicarboximide, F.F. 171-173°C, par mise en oeuvre du procédé décrit à l'exemple 5.

On a ajouté une solution de l'imide susmentionné dans du tétrahydrofuranne à une solution 1M de borane-tétrahydrofuranne à 0°C et sous atmosphère d'azote. On a porté la solution au reflux pendant 1 heure, on l'a refroidie jusqu'à 0°C et on y a ensuite ajouté de l'acide chlorhydrique 6N. On a chassé le tétrahydrofuranne sous pression réduite et on a réparti la matière résiduelle entre de l'éther et de l'hydroxyde de sodium. On a séché la solution étherée, contenant le 1-(p-nitrophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, sur du sulfate de sodium, on l'a filtrée et on a ajouté de l'acide chlorhydrique au filtrat de façon à obtenir le produit sous la forme d'un solide brun possédant un point de fusion de 215-217°C.

EXEMPLE 31

1-(o-Chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a porté un mélange agité de 36,9 g de o-chlorophénylacétate de méthyle, de 36,0 g de N-bromosuccinimide et de 2 gouttes d'acide bromhydrique à 48 % dans 500 ml de tétrachlorure de carbone au reflux pendant 20 heures et on l'a ensuite filtré à travers le silicate de magnésium. L'évaporation sous pression réduite a permis d'obtenir l' α -bromo-o-chlorophénylacétate de méthyle sous la forme d'un liquide de teinte paille.

A une suspension agitée de 4,8 g d'hydrure de sodium (50 % dans une huile minérale) dans 100 ml de benzène-N,N-diméthylformamide (1:1), on a ajouté un mélange de 26,3 g du bromoester susmentionné et de 8,69 g d'acrylate de méthyle en l'espace de 1/2 heure. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 4 heures, on a ensuite décomposé l'hydrure de sodium en excès par 2 ml de méthanol et on a versé ce mélange dans 500 ml d'eau. On a lavé la couche

organique avec de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée de façon à obtenir le 1-(o-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle sous la forme d'une huile brune.

On a porté le diester ci-dessus (17,35 g) et 200 ml d'hydroxyde de potassium 1N dans 50 ml d'éthanol au reflux pendant 6 heures. On a réduit la solution jusqu'à la moitié de son volume d'origine sous pression réduite et on l'a acidifiée de façon à obtenir l'acide 1-(o-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme d'une huile brune.

On a porté un mélange de 10,0 g du diacide ci-dessus et de 3,4 g d'urée dans 500 ml de xylène au reflux pendant 6 heures. On a lavé la solution avec de l'eau et du bicarbonate de sodium et on l'a ensuite séchée sur du sulfate de magnésium de façon à obtenir un solide de teinte havane. La recristallisation dans de l'éthanol a donné le 1-(o-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux incolores.

A 1,35 g de l'imide susmentionné dans 30 ml de benzène, on a ajouté 9 ml de Vitride[®] en l'espace de 2 minutes, sous agitation. On a agité la solution à la température ambiante pendant 15 minutes et on l'a ensuite portée au reflux pendant 30 minutes. A la solution refroidie, on a ajouté 10 ml d'hydroxyde de sodium 10N et on a lavé la couche benzénique avec de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a filtrée. On a évaporé le filtrat sous pression réduite, on a dissous l'huile résiduelle dans de l'éther et on a ajouté de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre à cette solution. On a recristallisé le produit précipité dans de l'alcool isopropylique de façon à obtenir le chlorhydrate de 1-(o-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 188-190°C.

EXEMPLE 32

1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

A 120 g d'acide p-tolylacétique, on a ajouté 230 ml de chlorure de thionyle et on a laissé reposer la solution à la température ambiante pendant 2 heures, période au bout de laquelle on l'a chauffée jusqu'à 60°C pendant 1 heure. A cette solution, on a ajouté 285 g de N-bromosuccinimide et 10 gouttes d'acide bromhydrique à 48 % et on a ensuite porté le mélange au reflux au bain d'huile à 90°C pendant 1 heure. On a ajouté 90 ml supplémentaires de chlorure de thionyle et on a poursuivi le chauffage au reflux pendant 45 minutes. On a distillé le mélange sous pression réduite de façon à éliminer 250 ml de chlorure de thionyle et on a versé le liquide résiduel dans 500 ml de méthanol froid, sous agitation et refroidissement à la glace en l'espace de 15 minutes. On a évaporé cette solution sous pression réduite, de façon à obtenir une huile foncée que l'on a dissoute dans 100 ml de chloroforme. On a lavé la solution avec 500 ml d'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a filtrée. On a évaporé le filtrat sous pression réduite, de façon à obtenir une huile foncée que l'on a distillée de façon à recueillir 94 g de bromoester sous la forme d'un liquide jaune pâle. On a ensuite fait réagir ce liquide jaune pâle sur un mélange d'acrylate de méthyle et d'hydruure de sodium dans de l'éther (de la manière décrite à l'exemple 5) de façon à obtenir le cis-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle. L'hydrolyse à l'aide d'hydroxyde de potassium 1N, suivie d'une acidification à l'aide d'acide chlorhydrique (de la manière décrite à l'exemple 5), a donné l'acide cis-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme de cristaux incolores. On a ensuite fait réagir ce diacide sur de l'urée (de la manière décrite à l'exemple 5) de façon à obtenir le 1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux jaune pâle.

A un mélange de 20,1 g de cet imide dans 600 ml de benzène, on a ajouté 160 ml de Vitride® et on a laissé la réaction se poursuivre de la manière décrite à l'exemple 7. Ensuite, on a décomposé l'excès de réactif à l'aide de 150 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche benzénique à l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a filtrée. On a évaporé le filtrat sous pression réduite de façon à obtenir une huile foncée que l'on a dissoute dans de l'éther et on a ensuite fait barboter de l'acide chlorhydrique sec dans la solution. On a recueilli le précipité résultant par filtration et on l'a recristallisé dans un mélange d'acétonitrile et de méthanol de façon à obtenir 12,1 g de chlorhydrate de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de plaquettes de teinte havane pâle possédant un point de fusion de 207-208°C.

De la même manière, le 1-(p-isopropylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide a donné le chlorhydrate de 1-(p-isopropylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 231-232°C.

On a réduit les imides suivants de la manière décrite plus haut de façon à obtenir les chlorhydrates d'amines correspondants:

| Imide | 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane |
|--|---|
| 1-(α,α,α -trifluoro-m-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(α,α,α -trifluoro-m-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate P.F. 146-148°C. |
| 1-(α,α,α -trifluoro-p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(α,α,α -trifluoro-p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate P.F. 249-251°C. |
| 1-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-1,2-azacyclopropanedicarboximide | 1-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate P.F. 108-211°C. |
| 1-(p-cyclohexylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(p-cyclohexylphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane |
| 1-(4-biphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide | 1-(4-biphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate, P.F. 263-270°C. |

EXEMPLE 33

(+)-1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

On a dilué une solution de 94,8 g du racémique de l'acide 1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique (Exemple 32) et de 73,8 g d'(-)- α -(1-naphtyl)éthylamine dans 300 ml de tétrahydrofurane avec 300 ml d'éther éthylique et on a laissé le tout reposer à la température ambiante jusqu'à ce que la cristallisation fût achevée. On a filtré le mélange et on a lavé les cristaux que l'on avait recueilli à l'aide de tétrahydrofurane froid de façon à obtenir 49,5 g d'un sel constitué d'un équivalent molaire d'acide (+)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique et d'un équivalent molaire d'(-)- α -(1-naphtyl)éthylamine. On a secoué le sel avec une solution d'hydroxyde de sodium et de l'éther. On a acidifié

la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 12N et on a recueilli le produit par filtration de façon à obtenir 26,0 g d'acide (+)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique, sous la forme de cristaux incolores, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +192^\circ$.

On a porté une fraction de 15,0 g d'acide (+)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique, 6,6 g d'urée et 500 ml de xylène au reflux et on l'a agitée pendant 5 heures. On a ensuite filtré le mélange à chaud et on a évaporé le filtrat sous pression réduite de façon à obtenir le (+)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux incolores. On a mélangé une fraction de 14 g du produit ci-dessus à 420 ml de benzène et on a ajouté 112 ml de Vitride^(R) en l'espace de 15 minutes, sous agitation. Après chauffage au reflux pendant 1 1/2 heure, on a refroidi le mélange et on y a ajouté 160 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a séché la couche organique sur du sulfate de sodium, on l'a filtrée et évaporée jusqu'à l'obtention d'une huile. On a dissous l'huile dans de l'éther et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution obtenue. On a recristallisé le solide qui s'était formé dans de l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate de (+)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 208-210,5°C, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +64,5^\circ$.

On a réuni le diacide sous forme de racémique décrit plus haut, à une quantité équimolaire de brucine dans de l'éthanol, de manière à obtenir un sel constitué d'un équivalent molaire d'acide (-)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique et d'un équivalent molaire de brucine $[\alpha]_D^{CH_3OH} = -46^\circ$. Le traitement de ce sel, réalisé de la manière décrite plus haut, a donné l'acide (-)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme de cristaux incolores, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = 189^\circ$.

D'une manière similaire, on a converti l'acide (-)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 118 417, Exemple 2) en (-)-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide, P.F. 145-148°C, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = -74^\circ$; et on a ensuite réduit ce produit de façon à obtenir le chlorhydrate de (-)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores, possédant un point de fusion de 204-207°C, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = -64^\circ$.

EXEMPLE 34

3-Méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a alcalinisé un mélange de 4,19 g de chlorhydrate de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane et de 20 ml d'eau à l'aide d'hydroxyde de sodium. On a extrait ce mélange par de l'éther et on a évaporé l'éther de façon à obtenir une huile. On a réuni cette huile à 40 ml d'acide formique à 97 % et à 35 ml de formaldéhyde à 37 % et on a chauffé la solution au bain de vapeur pendant 2 heures. On a recueilli la solution, on l'a alcalinisée à l'hydroxyde de sodium et on l'a extraite à l'éther. On a séché l'extrait sur du sulfate de magnésium, on l'a filtré et on a saturé le filtrat à l'aide d'acide chlorhydrique. On a recueilli les cristaux précipités et on les a recristallisés dans de l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate de 3-méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 197-198°C. On a converti les amines suivantes en dérivés N-méthyliques de la manière décrite plus haut :

| Amine | Dérivé N-méthylique |
|---|--|
| (+)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane | (+)-3-méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane |
| (-)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane | (-)-3-méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane |

EXEMPLE 35

1-(p-Hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une suspension de 7,2 g d'hydrure de sodium (dispersion dans de l'huile à 50 %) dans 170 ml de N,N-diméthylformamide à 0-5°C. on a ajouté une solution de 10,1 ml d'éthanethiol dans 85 ml de N,N-diméthylformamide, en l'espace de 15 minutes. On a ajouté une fraction de 3,16 g supplémentaires d'hydrure de sodium, puis on a ajouté 14,4 g de chlorhydrate de 1-(p-méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. Après l'addition de 40 ml de N,N-diméthylformamide, on a porté le mélange au reflux pendant 4 heures et on a chassé le solvant. On a dissous le résidu dans 150 ml d'eau et de l'huile minérale et on l'a extrait par de l'éther. On a alcalinisé la solution aqueuse avec de l'acide acétique et on a recueilli les cristaux précipités par filtration, de façon à obtenir 9,8 g de 3-formyl-1-(p-hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux de teinte havane possédant un point de fusion de 166-167°C.

On a chauffé une solution de 4,50 g du dérivé N-formylique ci-dessus dans 40 ml d'hydroxyde de sodium 1,25 N au bain de vapeur pendant 3 heures sous atmosphère d'azote. On a neutralisé la solution refroidie à l'acide acétique et on l'a filtrée de façon à obtenir 3,30 g de l'amine sous la forme d'une poudre de teinte havane possédant un point de fusion de 174-177°C. On a dissous cette poudre dans 20 ml d'éthanol absolu et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution. L'évaporation du liquide a donné 3,78 g de chlorhydrate de (p-hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux de teinte havane possédant un point de fusion de 195-196°C.

EXEMPLE 36

1-(m-Hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

De la manière décrite à l'exemple 35, on a converti le chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane en 3-formyl-1-(m-hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 129-130°C. On a hydrolysé ce produit à l'aide d'hydroxyde de sodium, de la manière décrite plus haut, pour obtenir le chlorhydrate de 1-(m-hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux de teinte havane possédant un point de fusion de 209-210°C.

EXEMPLE 37

1-(p-Ethoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A un mélange agité de 1,0 g de 3-formyl-1-(p-hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane et de 0,7 g de carbonate de potassium dans 25 ml d'éthanol absolu, on a ajouté une solution de 3,2 g d'iodure d'éthyle dans 10 ml d'éthanol absolu. On a chauffé le mélange au reflux pendant 2 heures et on l'a ensuite filtré et évaporé. On a réuni le mélange résiduel de cristaux et de liquide à de l'eau et on a extrait le tout par du chloroforme. On a séché l'extrait sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporé de façon à obtenir 1,0 g d'un liquide incolore visqueux qui cristallisa en cours de repos. La recristallisation dans de l'hexane a donné 0,31 g de 3-formyl-1-(p-éthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 48-51°C.

On a chauffé une solution de 2,0 g de ce composé dans 50 ml d'éthanol et 20 ml d'hydroxyde de sodium 5N au bain de vapeur pendant 30 minutes et on a ensuite chassé l'éthanol sous pression réduite. On a extrait le résidu par de l'éther, on a séché l'extrait sur du sulfate de magnésium, on l'a filtré et on l'a ensuite évaporé de façon à obtenir le 1-(p-éthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 48-49°C.

On a réuni ce produit à de l'acide chlorhydrique éthanolique de façon à obtenir le chlorhydrate de 1-(p-éthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 192-193°C.

EXEMPLE 38

1-Phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a ajouté une solution de 9,0 g d'acide cis-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboxylique (J. Med. Chem. 24:481) dans 100 ml de tétrahydrofuranne à 180 ml de borane-tétrahydrofuranne 1M à 0°C, sous atmosphère d'azote et en l'espace de 15 minutes. On a maintenu la solution à la température ambiante pendant 30 minutes et on l'a ensuite portée au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel dans de la glace, on a ajouté 60 ml d'acide chlorhydrique 6N et on a chassé le tétrahydrofuranne sous pression réduite. On a alcalinisé le résidu aqueux avec de l'hydroxyde de sodium et on l'a extrait à l'éther. On a séché l'extrait sur du carbonate de potassium et on a évaporé la solution filtrée de façon à obtenir 7,7 g de cis-1-phényl-1,2-cyclopropanediméthanol.

On a refroidi une solution de 6,0 g du diol susmentionné dans 335 ml de dichlorométhane et 14 ml de triéthylamine jusqu'à -10°C et on a ajouté 8,45 g de chlorure de méthane sulfonyle à cette solution en l'espace de 15 minutes. On a agité le tout à la température ambiante pendant 30 minutes et on l'a lavé à l'aide d'acide chlorhydrique dilué froid, puis à l'eau froide et finalement avec une solution à 10 % de bicarbonate de sodium. On a séché la solution organique sur du sulfate de magnésium et on a évaporé la solution filtrée de façon à obtenir 8,40 g de diméthane-sulfonate sous forme d'une huile jaune pâle. On a réuni une solution de cette huile dans 100 ml de tétrahydrofuranne à 1,0 g de sodamide et on a chauffé ce mélange au reflux pour le filtrer

ensuite. L'évaporation de la solution a donné le 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme d'un liquide incolore. La conversion de cette amine en chlorhydrate à l'aide d'acide chlorhydrique en solution éthanolique a donné le chlorhydrate de 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. Lorsqu'on l'a recristallisé dans de l'acétonitrile, on a obtenu le produit sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 166-167°C.

EXEMPLE 39

1-(m-Chlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une solution de 18,7 g de 1-(m-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on a ajouté 5,0 g d'hydrure de sodium (54 % dans une huile minérale) en l'espace de 15 minutes. On a agité le mélange pendant 30 minutes et on y a ensuite ajouté 10 ml d'iodure de méthyle en l'espace de 5 minutes. On a laissé reposer le mélange pendant 15 minutes, on l'a chauffé au bain de vapeur pendant 15 minutes, on l'a refroidi et on l'a versé dans 250 ml d'eau. On a recueilli le solide, on l'a lavé à l'éther de pétrole et on l'a séché à l'air, de manière à obtenir le 1-(m-chlorophényl-N-méthyl-1,2-cyclopropanedicarboximide.

A une solution agitée de 5,0 g de cet imide dans 125 ml de benzène sous atmosphère d'azote, on a ajouté 30 ml de Vitride[®] (solution benzénique à 70 %) en l'espace de 10 minutes. On a porté le mélange au reflux pendant 5 heures, on l'a refroidi et on y a précautionneusement ajouté 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche organique à l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une huile. On a dissous cette huile dans 250 ml d'éther, on a saturé la solution d'acide chlorhydrique, on a recueilli le

solide et on l'a cristallisé dans de l'acétonitrile de manière à obtenir le produit souhaité sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 180-182°C.

EXEMPLE 40

1-(p-Chlorophényl)-3-éthyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane

En utilisant le procédé décrit à l'exemple 15, on a fait réagir le 1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane (Exemple 1) sur le chlorure d'acétyle de manière à obtenir le 3-acétyl-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane et on a converti ce produit en 1-(p-chlorophényl)-3-éthyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane que l'on a obtenu sous la forme d'une huile brune.

EXEMPLE 41

3-[4,4-bis(p-Fluorophényl)butyl]-1-phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, fumarate

On a agité un mélange d'hydrure de sodium et de 1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 166 571) dans du N,N-diméthylformamide sec, jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène cessât. On a ajouté du 1-chloro-4,4-bis(4-fluorophényl)butane à ce mélange et on a agité le mélange pendant 20 heures à la température ambiante et on l'a ensuite brièvement chauffé à 100°C. On a réuni le mélange à de l'eau et on a extrait le tout par de l'éther et on a évaporé l'extrait de façon à obtenir le N-[4,4-bis(p-fluorophényl)butyl]-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme d'un verre incolore. La réduction du composé mentionné ci-dessus, réalisé de la manière décrite à l'exemple 39, et la réunion de la base à de l'acide fumarique ont engendré le fumarate de 3-[4,4-bis(p-fluorophényl)butyl]-1-phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 153-155°C.

De la même manière que celle décrite plus haut, on a converti le 1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide

(brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 344 026) en N-4,4-bis (p-fluorophényl)butyl-1-(p-chlorophényl)-1,2-cyclopropanedimide. On a réduit ce composé de la manière décrite à l'exemple 23 et on a réuni la base obtenue à l'acide fumarique de manière à recueillir le fumarate de 3-4,4-bis(p-fluorophényl)butyl-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 152-154°C.

EXEMPLE 42

3-[3-(p-Fluorobenzoyl)propyl]-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a porté un mélange de 15,9 g de 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, de 20,1 g de chloro-p-fluorobutyrophénone et de 10 mg d'iodure de potassium dans 100 ml de toluène au reflux pendant 24 heures. La filtration a donné 11,6 g de chlorhydrate de 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. L'évaporation du filtrat a permis d'obtenir une huile brune que l'on a réunie à de l'acide chlorhydrique 2N et du chloroforme. On a recueilli les cristaux qui se formèrent dans la couche chloroformique par filtration et on les a recristallisés dans de l'éthanol de façon à obtenir 3,10 g de chlorhydrate de 3-[3-(p-fluorobenzoyl)propyl]-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux de teinte havane pâle, possédant un point de fusion de 151-153°C.

EXEMPLE 43

1-(m-Méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a fait réagir le m-méthoxymandélate de méthyle sur le tribromure de phosphore, conformément au procédé décrit par I. P. Beletskaya, Zh. Obsch. Khim. 34: 321 (1964), de manière à obtenir le bromo-(m-méthoxyphényl)acétate de méthyle sous la forme d'un liquide de teinte jaune pâle et on l'a utilisé ci-dessous (sans autre purification).

on a converti les mandélates esters suivants en les bromo-
esters correspondants d'une manière analogue :

| Mandélate ester | Bromoester |
|---------------------------------------|--|
| (p-hexyl)mandélate d'éthyle | bromo-(p-hexylphényl)acétate d'éthyle |
| (p-isopropyl)mandélate d'éthyle | bromo-(p-cumyl)acétate d'éthyle |
| (m-méthyl)mandélate de méthyle | bromo-(m-tolyl)acétate de méthyle |
| (o-méthyl)mandélate de méthyle | bromo-(o-tolyl)acétate de méthyle |
| (3', 4'-diméthyl)mandélate de méthyle | bromo-(3,4-diméthylphényl)acétate de méthyle |

On a chauffé au reflux un mélange de 37,0 g de 1-(m-méthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle /préparé par mise en oeuvre du procédé décrit à l'exemple 5 à partir de bromo-(m-méthoxyphényl)acétate de méthyle et d'acrylate de méthyle7, de 20 g d'hydroxyde de potassium et de 200 ml d'un mélange 1:1 d'eau et de méthanol, pendant 16 heures et on a chassé le méthanol par concentration. On a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré par fractions croissantes jusqu'à ce que le pH fût de 1. On a extrait le mélange à 3 reprises par de l'éther, on l'a séché et concentré de manière à obtenir l'acide cis-1-(m-méthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme d'une gomme jaune pâle.

On a porté au reflux une fraction de 34,7 g de ce diacide, 12 g d'urée et 750 ml de xylène et on a agité le tout pendant 5 heures. On a refroidi le mélange et on a décanté la solution surnageante et on l'a filtrée à travers du silicate de magnésium. On a concentré le filtrat sous pression réduite de façon à recueillir un solide que l'on a recristallisé dans de l'éthanol de façon à obtenir le 1-(m-méthoxyphényl)1,2-

cyclopropanedicarboximide.

On a mélangé une fraction de 3,0 g du produit ci-dessus à 75 ml de benzène et on a ajouté 20 ml de Vitride[®] en l'espace de 5 minutes, sous agitation. Après une agitation d'une 1/2 heure et un chauffage au reflux de 1 heure, on a refroidi le mélange et on y a ajouté 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, cette addition étant suivie de celle d'une solution saturée de chlorure de sodium. On a lavé la couche organique à l'eau et on l'a séchée sur du sulfate de magnésium, on l'a filtrée et évaporée jusqu'à l'obtention d'une huile. On a dissous l'huile dans de l'éther et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution obtenue. On a recristallisé le solide qui s'était formé dans de l'acétonitrile, de façon à obtenir le chlorhydrate de 1-(méthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 150-152°C.

EXEMPLE 44

1-(m-Hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a réuni le chlorhydrate de 1-(m-méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane à de l'hydrure de sodium et à de l'éthanethiol dans du N,N-diméthylformamide, de la manière décrite à l'exemple 36, afin d'obtenir le chlorhydrate de 1-(m-hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 180-181°C.

EXEMPLE 45

1-(p-Méthoxyméthyl)phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a irradié un mélange de 2,48 g de cis-diméthyl-1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611, Exemple 36), de 1,78 g de N-bromosuccinimide et de 5 mg d'azabisisobutyronitrile dans 50 ml de tétrachlorure de carbone, à l'aide d'une lampe au

tungstène de 500 Watts, pendant 2 heures. La filtration et l'évaporation du filtrat ont permis d'obtenir le cis-diméthyl-1-(α -bromo-p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate sous forme de cristaux de teinte havane que l'on a utilisé dans la transformation subséquente sans autre purification.

On a agité le bromure benzylique susmentionné avec une solution méthanolique de méthylate de sodium pendant 2 heures et on a ensuite porté le tout au reflux pendant 3 heures, puis on a évaporé le méthanol. On a réparti le résidu entre de l'eau et du dichlorométhane et on a évaporé la solution organique de façon à obtenir le cis-diméthyl-1-[(p-méthoxyméthyl)phényl]-1,2-cyclopropanedicarboxylate sous la forme d'une huile foncée que l'on a utilisée dans la préparation subséquente sans autre purification.

On a hydrolysé le diester précédent à l'aide d'hydroxyde de potassium éthanolique, de la manière décrite à l'exemple 5, pour obtenir l'acide cis-1-[(p-méthoxyméthyl)phényl]-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme d'une huile brune.

On a porté l'acide dicarboxylique ci-dessus au reflux avec de l'urée dans du xylène, de la manière décrite à l'exemple 5, afin de recueillir le 1-[(p-méthoxyméthyl)phényl]-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux incolores.

On a réduit l'imide précédent avec du borane-tétrahydrofurane, de la manière décrite à l'exemple 23, afin d'obtenir le chlorhydrate de 1-[(p-méthoxyméthyl)phényl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 46

1-(p-Tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

On a chauffé un mélange de 3-(p-tolyl)-3-pyrroline, d'iodure de méthylène et de cuivre pulvérulent, en un rapport molaire de 1:2:4 dans du benzène, pendant environ 50 heures. La filtration et l'évaporation de la solution ont donné le

1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 47

1-(3,4,5-Triméthoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a préparé le 1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide à partir d'acide 1-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique par mise en oeuvre des procédés généraux décrits dans le présent mémoire.

On a agité un mélange de 458 mg de cet imide et de 10 ml de Vitride^(R) (solution benzénique à 70 %) dans du benzène, à la température ambiante, pendant 2 heures, puis on l'a refroidi dans un bain de glace et on y a ajouté, goutte à goutte, 10 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On a réparti le mélange entre 2,5 ml d'éther et 2,5 ml d'eau. On a lavé la couche étherée avec de l'eau, on l'a séchée, on l'a alcalinisée avec de l'acide chlorhydrique éthanolique et on a recueilli le solide, de façon à obtenir 150 mg du produit souhaité, possédant un point de fusion de 204-206°C.

EXEMPLE 48

1-(p-Aminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, dichlorhydrate

On a hydrogéné un mélange de 2,51 g de 1-(p-nitrophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide et de 100 mg d'un catalyseur constitué de palladium sur carbone dans 50 ml de méthanol, dans un secoueur de Parr. Lorsque l'absorption d'hydrogène fut achevée, on a filtré le mélange à travers de la terre à diatomées. On a lavé le gâteau de filtration avec du méthanol bouillant que l'on a ensuite évaporé, de façon à obtenir 2,5 g de 1-(p-aminophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme d'un solide rouge. On a réduit ce produit avec du Vitride^(R) dans du benzène, de la manière décrite à l'exemple 1, afin d'obtenir le dichlorhydrate de 1-(p-aminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme d'un solide de teinte havane possédant un point de fusion de 205-207°C.

EXEMPLE 49

1-(p-tert.-Butylphényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

On a agité une solution de 28 g de p-tert.butylphényl-acétate et de 25,1 g de N-bromosuccinimide dans 350 ml de tétrachlorure de carbone plus une goutte d'acide bromhydrique et on a chauffé le tout au reflux pendant 4 heures. On a filtré le mélange et on a mis 25 g de carbonate de potassium en suspension dans le filtrat, puis on a refiltré ce dernier. On a évaporé le filtrat sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une huile que l'on a distillée de façon à obtenir 23,2 g d'une huile de teinte paille pâle (P.F. 104-110°C/0,03 mm).

A une suspension de 3,6 g d'hydrure de sodium (50 % dans une huile) dans 200 ml d'éther, on a ajouté, sous atmosphère d'argon, 0,2 ml de méthanol absolu. A cette suspension, on a ajouté un mélange de 21 g de l'huile de teinte paille, de 12,7 g d'acrylate de méthyle et de 1 ml de méthanol absolu en l'espace de 0,5 heure. On a agité ce mélange jusqu'au lendemain avec l'addition de 1 ml de méthanol absolu et de 1 g de méthylate de sodium. On a décomposé le mélange réactionnel par l'addition précautionneuse de 5 ml d'éthanol, puis on l'a agité pendant 1 heure et on y a ajouté 50 ml d'eau. On a lavé la couche organique avec de l'eau, on l'a séchée et on l'a évaporée jusqu'à l'obtention d'une huile foncée que l'on a distillée de façon à recueillir 14,4 g de 1-(p-tert.-butylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle sous la forme d'une huile incolore.

On a agité un mélange de 12,1 g de l'ester ci-dessus, de 10 g d'hydroxyde de potassium, de 75 ml de méthanol et de 75 ml d'eau pendant 20 heures, on l'a porté au reflux pendant 4 heures, on l'a évaporé jusqu'au 1/3 de son volume et on l'a extrait par de l'éther. On a acidifié la fraction aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré, on a recueilli le solide, on l'a lavé à l'eau et on l'a séché à l'air

de manière à obtenir 10,9 g d'acide 1-(p-tert.butylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique sous la forme de cristaux.

On a porté un mélange de 10 g de l'acide ci-dessus et de 35 g d'urée dans 250 ml de xylène au reflux pendant 20 heures, on l'a évaporé sous pression réduite, on l'a réuni à de l'eau et on a recueilli le solide et on l'a recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane, de façon à obtenir 3,4 g de 1-(p-tert.-butylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux incolores.

A 3,0 g de l'imide susmentionné dans 70 ml de benzène, on a ajouté 20 ml de Vitride[®] en l'espace de 5 minutes et sous agitation. On a porté le mélange au reflux pendant 6 heures sous addition de Vitride[®], puis on l'a refroidi et décomposé par 30 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a extrait la fraction aqueuse par de l'éther. On a réuni les extraits, on les a lavés à l'eau, séchés et évaporés jusqu'à l'obtention d'un résidu huileux. On a dissous le résidu dans de l'éther, on l'a saturé à l'aide d'acide chlorhydrique gazeux et on a recueilli le solide pour le cristalliser dans un mélange d'acétonitrile et de méthanol, de façon à obtenir 1,10 g du produit souhaité sous la forme de cristaux roses possédant un point de fusion de 266-267°C.

EXEMPLE 50

3-(Cyclopropylméthyl)-1-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a dissous une fraction de 7,7 g de chlorhydrate de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane dans 100 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On a extrait le mélange par du dichlorométhane. On a réuni les extraits, on les a lavés à l'eau, on les a séchés, filtrés et concentrés jusqu'à siccité. On a trituré l'huile résiduelle par de l'hexane, on l'a filtrée et évaporée de façon à obtenir 7,8 g de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme d'une huile.

On a porté un mélange de 7,8 g de cet amine, de 6,8 g de bromure de cyclopropylméthyle, de 9,4 g de carbonate de sodium et de 60 ml de toluène au reflux pendant 18 heures et on l'a ensuite coloré. On a ajouté une fraction de 10 ml d'hydroxyde de sodium 5N et après mélange, on a extrait la couche aqueuse à 2 reprises par du toluène. On a lavé les extraits réunis avec de l'eau, on les a séchés, filtrés et concentrés jusqu'à l'obtention d'une huile. On a traité cette huile par 25 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 3N et de l'éther, de façon à obtenir un solide. La recrystallisation dans de l'acétonitrile a donné 6,1 g du produit souhaité possédant un point de fusion de 187-189°C.

EXEMPLE 51

4-Méthyl-1-p-tolyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

A 12,0 g de 1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 90 ml de tétrahydrofurane on a précautionneusement ajouté 42 ml de bromure de méthylmagnésium 2,9N dans de l'éther. On a agité le mélange pendant 48 heures, on a ajouté 150 ml d'eau, 120 ml d'acide chlorhydrique 1N et 300 ml de chloroforme et on a secoué le mélange. On a ré-extrait la couche aqueuse par 300 ml de chloroforme. On a réuni les couches chloroformiques, on les a lavées à l'eau, séchées et concentrées. On a traité le résidu par 50 ml d'éther, de façon à obtenir le 4-hydroxy-4-méthyl-2-oxo-1-p-tolyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane sous la forme de cristaux incolores.

On a dissous une fraction de 3,8 g de ce solide dans 100 ml de tétrahydrofurane. Sous agitation et atmosphère d'azote, on a ajouté 75 ml de borane 1M dans du tétrahydrofurane à cette solution, en l'espace de 20 minutes. On a agité le mélange réactionnel pendant 1,5 heure, on l'a chauffé au reflux pendant 4 heures, on l'a agité à la température ambiante jusqu'au lendemain et on l'a ensuite refroidi dans un bain de glace, cependant que l'on y ajoutait

précautionneusement 50 ml d'acide chlorhydrique 6N sous agitation. On a chassé le tétrahydrofurane par distillation au bain de vapeur. On a refroidi le reste du mélange réactionnel dans un bain de glace et on y a ajouté 30 g de pastilles d'hydroxyde de sodium, par fractions et sous agitation. On a ajouté une fraction de 25 ml d'eau et on a extrait le mélange à 2 reprises par du chloroforme. On a réuni les extraits chloroformiques, on les a lavés à l'eau, séchés, filtrés et concentrés jusqu'à l'obtention d'une huile. On a dissous cette huile dans de l'éther, on a acidifié la solution obtenue avec 8 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 3,55N, on a recueilli le solide et on l'a recristallisé dans de l'acétonitrile chaud de façon à obtenir 2 g du produit souhaité possédant un point de fusion de 155-157°C.

EXEMPLE 52

3,4-Diméthyl-1-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a préparé le 4-hydroxy-4-méthyl-2-oxo-1-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane de la manière décrite à l'exemple 51. A une solution de 4,5 g du dérivé hexanique susmentionné, dans 120 ml de tétrahydrofurane, on a ajouté, sous agitation, sous atmosphère d'azote et dans un bain de glace, 100 ml de borane 1M dans du tétrahydrofurane. On a agité le mélange pendant 1/2 heure, on l'a chauffé et on l'a agité au reflux pendant 3 1/2 heures, puis on l'a agité à la température ambiante jusqu'au lendemain. On a alors agité le mélange et on l'a refroidi dans un bain de glace au fur et à mesure de l'addition précautionneuse de 70 ml d'acide chlorhydrique 6N. On a chassé le tétrahydrofurane par distillation et on a ajouté 25 ml d'eau et 42 g de pastilles d'hydroxyde de sodium par fractions. On a extrait la phase alcaline à 3 reprises avec du chloroforme. On a réuni les extraits, on les a lavés avec de l'eau, on les a séchés, filtrés et concentrés jusqu'à l'obtention d'une huile. On a dissous cette huile dans 200 ml d'éther et on a acidifié la solution avec 12 ml d'une solution

éthanolique 3,55N en acide chlorhydrique. On a recueilli le solide, on l'a traité par 30 ml d'hydroxyde de sodium 1N et on l'a extrait à deux reprises avec de l'éther. On a réuni les extraits étherés, on les a lavés à l'eau, séchés, filtrés et concentrés, de manière à obtenir 3,1 g de 4-méthyl-1-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme d'une huile jaune.

On a chauffé un mélange de cette huile, de 35 ml d'acide formique à 97 % et de 30 ml de formaldéhyde à 37 % sous agitation, au reflux, pendant 3 1/2 heures. On a concentré le mélange sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une pâte blanche et on a traité cette pâte par 50 ml d'hydroxyde de sodium 5N et une quantité suffisante d'éther pour obtenir une solution. On a séparé la phase aqueuse et on l'a extraite à l'éther. On a réuni les solutions étherées, on les a lavées avec une solution saline, on les a séchées, filtrées et acidifiées avec 6 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 3,55N. On a recristallisé le solide ainsi obtenu dans 100 ml d'acétonitrile chaud, de façon à obtenir 1,8 g du produit souhaité possédant un point de fusion de 251-253°C.

EXEMPLE 53

4'-(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-acétophénone, chlorhydrate

On a ajouté une fraction de 3 g de chlorhydrate de 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane à un mélange froid (0°C) de 2,8 g de chlorure d'acétyle et de 6,9 g de chlorure d'aluminium dans 30 ml de dichlorométhane et on a agité le mélange réactionnel pendant 15 minutes. On a ensuite amené le mélange à la température ambiante, on l'a agité jusqu'au lendemain et on l'a précautionneusement versé sur de la glace. On a extrait ce mélange à deux reprises par du dichlorométhane et on a réuni les extraits, on les a séchés, filtrés et concentrés jusqu'à l'obtention d'une huile. On a dissous cette huile dans la quantité minimale de dichlorométhane et on a traité la solution par un excès d'éther, de façon à obtenir un solide que l'on a

recueilli, lavé à l'éther et séché. La recristallisation dans de l'acétonitrile a donné 500 mg du produit souhaité possédant un point de fusion de 195-197°C.

EXEMPLE 54

1-(3,4-Méthylènedioxy)phényl-7-5-azabicyclo[3.1.0]-hexane,
chlorhydrate

On a préparé un mélange de 105 g de cyanure de potassium, de 138 g de pipéronal et de 160 ml d'eau dans un ballon à trois cols d'une contenance de 2 litres. En l'espace de 25 minutes, on a lentement ajouté 225 ml d'une solution saturée de bisulfite de sodium avec addition d'une quantité suffisante de glace pour maintenir la température réactionnelle à 25-30°C. On a séparé la phase inférieure et on l'a ensuite ajoutée, sous agitation et sous refroidissement au bain de glace, à 130 ml d'acide chlorhydrique concentré. On a agité le mélange jusqu'au lendemain, on a ajouté 250 ml de chloroforme et 100 ml d'eau et on a secoué le mélange dans une ampoule à brome. On a concentré la couche aqueuse-acide, on a recueilli le solide, on l'a lavé à l'eau, puis à l'éther et on l'a séché de façon à obtenir 5,2 g de cristaux blancs. On a dissous une fraction de 2,6 g de ces cristaux dans 50 ml de méthanol et on a fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution pendant 15 minutes. Après un repos de 2 heures, on a concentré la solution jusqu'à l'obtention d'une huile. On a ajouté une fraction de 50 ml de chloroforme et une fraction de 25 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on a secoué le mélange dans une ampoule à brome. On a séparé la couche chloroformique et on a réextrait la couche aqueuse à deux reprises par du chloroforme frais. On a réuni les solutions chloroformiques, on les a lavées à l'eau, séchées, filtrées et concentrées jusqu'à l'obtention d'une huile que l'on a distillée dans une colonne à boule (P.E. 110°C/0,025 mm), de façon à obtenir une huile qui était le

1-(3,4-méthylènedioxyphényl)hydroxy-méthyl acétate.

On a ajouté une solution de 8,4 g de cet hydroxyester dans 40 ml de chloroforme en l'espace d'une 1/2 heure à une solution agitée et refroidie de 2,4 ml de tribromure de phosphore dans 20 ml de chloroforme. On a agité le mélange jusqu'au lendemain, on l'a refroidi à la glace et on a lavé la couche chloroformique à l'eau, on l'a séchée, on l'a filtrée et on l'a évaporée de manière à recueillir 10,3 g de bromo(3,4-méthylènedioxyphényl)-acétate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

A une suspension agitée de 21,2 g d'hydruure de sodium (50 % dans une huile minérale) dans 2,2 litres d'éther, on a ajouté un mélange de 133,3 g de bromo(3,4-méthylènedioxyphényl)-acétate de méthyle (préparé de la manière décrite ci-dessus), de 42,1 g d'acrylate de méthyle et de 6 ml de méthanol, l'addition s'effectuant en l'espace de 20 minutes. On a ensuite agité le mélange pendant 48 heures, on a ajouté 1 ml de méthanol et on a poursuivi l'agitation pendant 1,5 heures. On a ajouté une fraction de 13 ml de méthanol et on a agité le mélange pendant 3 jours. On a divisé le mélange réactionnel en deux fractions égales. On a lavé chaque moitié avec 175 ml d'eau. On a réuni les liqueurs de lavage, on les a saturées de chlorure de sodium et on les a réextraites par 500 ml d'éther. On a réuni toutes les phases éthérées, on les a lavées avec 300 ml d'eau, séchées, filtrées et concentrées jusqu'à l'obtention d'une huile. On a séparé l'huile minérale et on a distillé l'huile résiduelle à une température de 145-150°C/0,15 mm, dans une colonne à boule, de façon à obtenir 76,1 g de 1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle.

On a agité un mélange de 74 g d'hydroxyde de potassium dans 750 ml d'eau au reflux pendant 6 heures. On a chassé le méthanol sous pression réduite au bain de vapeur. On a extrait le résidu aqueux avec de l'éther et on a ensuite procédé à une acidification avec 200 ml d'acide chlorhydrique 6N. On a

extrait la phase aqueuse avec du chloroforme et on a réuni les extraits chloroformiques à l'extrait étheré et on a séché le tout, on l'a filtré et on l'a concentré de manière à obtenir des cristaux que l'on a recueillis, lavés, à l'acétate d'éthyle, puis à l'hexane et séchés. La recrystallisation dans de l'acétone a permis d'obtenir l'acide 1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique.

On a agité et chauffé au reflux pendant 18 heures, un mélange de 22,9 g du diacide susmentionné, de 9,1 g d'urée et de 150 ml de xylène. On a décanté la solution et on l'a lavée avec 180 ml d'une solution à 10 % de carbonate de sodium. On a extrait la gomme résiduelle par du chloroforme. On a évaporé les extraits réunis sous pression réduite de façon à obtenir un solide. La recrystallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane a donné 12,9 g de 1-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

On a converti une fraction de 7,4 g de l'imide susmentionné en le produit souhaité en utilisant du Vitride[®], comme précédemment décrit, afin d'obtenir des cristaux incolores du produit possédant un point de fusion de 210-212°C.

EXEMPLE 55

4-Ethyl-1-p-tolyl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

A 4 g de 1-(p-tolyl)-1,2-cyclopropanedicarboximide en solution dans 30 ml de tétrahydrofurane, on a lentement ajouté, sous agitation, 14 ml de bromure d'éthylmagnésium 2,94M dans de l'éther. On a agité le mélange jusqu'au lendemain, puis on l'a traité par 50 ml d'eau et 100 ml de chloroforme. Le mélange a engendré 3 couches. On a séparé la couche chloroformique et on l'a conservée. On a réuni les phases aqueuse et émulsionnée, on les a acidifiées avec 40 ml d'acide chlorhydrique 1N et on les a ensuite extraites au chloroforme. On a réuni les solutions chloroformiques et on les a lavées à l'eau. On a séché la couche chloroformique,

on l'a filtrée et concentrée jusqu'à l'obtention d'une huile qui cristallisa par réunion à de l'éther. La recrystallisation dans de l'éther a donné 1,8 g de 4-éthyl-4-hydroxy-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-one.

A une solution de 1,4 g de 4-éthyl-4-hydroxy-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-one dans 35 ml de tétrahydrofurane on a ajouté, sous agitation, 27 ml de borane 1M dans du tétrahydrofurane. On a agité le mélange pendant 1 heure, on l'a chauffé au reflux pendant 4 heures, on l'a refroidi et on l'a ensuite précautionneusement acidifié à l'aide de 20 ml d'acide chlorhydrique 6N. On a chassé le solvant au bain de vapeur et on a alcalinisé le résidu refroidi par l'addition fractionnée de 12 g de pastilles d'hydroxyde de sodium et de glace. On a extrait le mélange alcalin par du chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés et évaporés sous pression réduite, de façon à recueillir une huile. On a dissous l'huile dans 100 ml d'éther, on a acidifié la solution avec 3 ml d'acide chlorhydrique alcoolique 3,55N et on l'a refroidie. L'évaporation sous pression réduite a donné une gomme que l'on a cristallisée par trituration avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther. La recrystallisation dans un mélange d'acétonitrile et d'éther a donné 375 mg du produit souhaité, sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 153-154°C.

EXEMPLE 56

(-)-1-(p-Chlorophényl)- α -méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-acétanilide, chlorhydrate

On a agité et chauffé au reflux jusqu'au lendemain un mélange de 3,5 g de (-)-1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611) de 4,6 g de 2-bromopropionanilide, de 3,7 g de carbonate de sodium et de 75 ml de toluène. On a dilué le mélange avec 25 ml d'eau et 5 ml d'hydroxyde de sodium 5N et on a mélangé

le tout. On a extrait la couche aqueuse alcaline par du toluène. On a réuni les couches toluéniques, on les a lavées à l'eau, séchées, filtrées et concentrées jusqu'à l'obtention d'une huile. On a trituré l'huile dans 50 ml d'éther et on a filtré le tout. On a acidifié le filtrat avec 6 ml d'acide chlorhydrique alcoolique 3,55N et on l'a gratté et remis en suspension dans de l'éther de manière répétée jusqu'à ce qu'il fût cristallin. On a recueilli le solide, on l'a lavé à l'éther, on l'a séché, on l'a chauffé pour le faire entrer en solution dans 25 ml d'acétonitrile, on a opéré une nouvelle filtration et on a refroidi le tout pour obtenir 1,2 g du produit souhaité possédant un point de fusion de 227-228°C.

EXEMPLE 57

4'-(3-Azabicyclo/3.1.0/hex-1-yl)-benzophénone, chlorhydrate

On a agité un mélange de 12,9 g de chlorure d'aluminium et de 9,7 g de chlorure de benzoyle dans 55 ml de dichlorométhane à -10°C. A ce mélange, on a ajouté 5,6 g de 1-phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane en l'espace de 10 minutes, tout en maintenant la température à une valeur variant de -10 à -5°C. On a ensuite agité le mélange réactionnel à 0°C pendant 10 minutes et ensuite à la température ambiante pendant 2 jours. On a précautionneusement versé le mélange sur de la glace et on l'a extrait par du dichlorométhane. On a séché l'extrait, on l'a filtré et on l'a concentré jusqu'à un volume de 25 ml et on l'a ensuite dilué à l'éther. On a recueilli le solide ainsi obtenu, on l'a lavé à l'eau, séché et recristallisé dans de l'acétonitrile de manière à obtenir 2,0 g du produit souhaité possédant un point de fusion de 171-173°C.

EXEMPLE 58

4'-(3-Azabicyclo/3.1.0/hex-1-yl)- propiophénone, chlorhydrate

On a fait réagir un mélange de 5,6 g de chlorhydrate de 1-phényl-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, de 12,9 g de chlorure d'aluminium et de 6,2 g de chlorure de propionyle dans 55 ml

de dichlorométhane, de la manière décrite à l'exemple 57, afin d'obtenir 4,5 g du produit souhaité, possédant un point de fusion de 191-193°C.

EXEMPLE 59

1-(α -Phényl-p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

On a préparé du zinc amalgamé en utilisant 4,6 g de zinc mousseux, 460 mg de chlorure mercurique, 6,3 ml d'acide chlorhydrique concentré et 7,2 ml d'eau. On a agité ce mélange pendant 1 heure, on a décanté la fraction aqueuse et on y a ensuite ajouté 3,5 ml d'eau, 6,3 ml d'acide chlorhydrique concentré et 1,7 g de chlorhydrate de 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzophénone. On a porté le mélange au reflux pendant 3 heures, on a ajouté 1,5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on a poursuivi le chauffage au reflux pendant 3 heures. On a dilué le mélange avec 50 ml d'eau, on l'a chauffé et on l'a filtré à chaud. On a lavé le résidu au dichlorométhane et à l'eau chaude. On a réuni le filtrat et la liqueur de lavage et on les a mélangés à 25 ml d'hydroxyde de sodium 5N et on a ensuite filtré le tout. On a extrait le filtrat avec du dichlorométhane et on a évaporé l'extrait jusqu'à l'obtention d'une huile que l'on a diluée avec 100 ml d'éther et réunie à 2 ml d'acide chlorhydrique éthanolique 3,55 N. On a recueilli le solide ainsi obtenu et on l'a recristallisé dans de l'acétonitrile, de façon à obtenir 345 mg du produit souhaité possédant un point de fusion de 153-155°C.

EXEMPLE 60

1-(p-Isopropoxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A un mélange agité de 2,0 g de 1-(p-hydroxyphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxaldéhyde (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 131 611) et de 1,4 g de carbonate de potassium dans 50 ml d'éthanol, on a ajouté 3,76 ml de bromure d'isopropyle dans 20 ml d'éthanol absolu. On a chauffé ce mélange au reflux pendant 4 heures, puis on l'a filtré et on

l'a évaporé jusqu'à l'obtention d'une huile. On a cristallisé l'huile dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane de façon à obtenir 1,74 g de 1-(p-[isopropoxyphényl]-3-azabicyclo-/3.1.0/hexane-3-carboxaldéhyde.

On a chauffé une solution de 1,62 g du dérivé susmentionné dans un mélange de 36,7 ml d'éthanol et de 14,7 ml d'hydroxyde de sodium 5N au bain de vapeur pendant 2 heures. On a chassé l'éthanol sous pression réduite et on a extrait le résidu aqueux par de l'éther. On a séché l'extrait, on l'a filtré et on l'a réuni à un excès d'acide chlorhydrique éthanolique. On a recueilli le solide et on l'a recristallisé dans de l'acétonitrile, de façon à obtenir 1,15 g du produit souhaité possédant un point de fusion de 176-178°C.

EXEMPLE 61

p-(3-Azabicyclo/3.1.0/hex-1-yl)-benzylique. Alcool

On a agité et chauffé au bain-marie un mélange de 11 g de 1-p-tolyl-1,2-cyclopropanedicarboximide, de 450 ml de dichlorobenzène, de 20 mg d'azobisisobutyronitrile et de 10,8 g de N-bromosuccinimide, sous irradiation par une lampe hoto-flood de 500 Watts pendant 45 minutes. On a chassé le chlorobenzène au bain de vapeur sous pression réduite et on a dissous le résidu huileux dans 300 ml de dichlorométhane. On a lavé la solution avec de l'eau, on l'a séchée, on l'a filtrée et on l'a évaporée sous pression réduite. On a cristallisé le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane, de façon à obtenir le 1-(p-dibromométhylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide.

On a agité une fraction de 8,5 g de cet imide dans un mélange de 850 ml d'acétone et de 85 ml d'eau et on a ajouté 17 g de nitrate d'argent en solution dans 170 ml d'eau en l'espace de 5 minutes. On a agité le mélange réactionnel à la température du bain de vapeur pendant 5 minutes, on l'a filtré à travers de la terre à diatomées et on a chassé l'acétone

sous pression réduite. On a refroidi la couche aqueuse pour obtenir le 1-(p-formylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous forme de cristaux incolores.

On a agité une fraction de 500 mg de cet imide dans 15 ml de toluène et on l'a traitée par 5,5 ml de Vitride[®] (solution benzénique à 70 %). On a porté le mélange au reflux pendant 4 heures et on l'a ensuite refroidi au bain de glace. On a précautionneusement ajouté une fraction de 8 ml d'hydroxyde de sodium 10N et on a séparé les couches. On a extrait la couche aqueuse par du dichlorométhane et on a réuni les couches organiques, on les a lavées avec une saumure saturée, on les a séchées, filtrées et évaporées sous pression réduite de façon à recueillir une huile. On a traité une solution de cette huile dans de l'éther par de l'acide chlorhydrique alcoolique de façon à obtenir le produit souhaité sous la forme de cristaux roses possédant un point de fusion de 80-82°C.

EXEMPLE 62

1-(3,4-Diméthylphényl)-3-azabicyclo/3.1.0/hexane, chlorhydrate

On a chauffé un mélange de 35,6 g de 1-(3,4-diméthylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle (préparé par mise en oeuvre du mode opératoire général décrit à l'exemple 43), de 21,4 g d'hydroxyde de potassium, de 355 ml de méthanol et de 355 ml d'eau, au reflux pendant 6 heures et on a ensuite éliminé le méthanol par distillation. On a lavé la solution aqueuse résiduelle à l'éther et on l'a ensuite acidifiée avec 90 ml d'acide chlorhydrique 6N. On a recueilli le solide ainsi obtenu, on l'a séché et recristallisé dans de l'acétonitrile de façon à obtenir 1,3 g d'acide 1-(3,4-diméthylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique.

On a agité et porté au reflux pendant 20 heures une fraction de 9,1g d'acide 1-(3,4-diméthylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboxylique (préparé de la manière décrite ci-dessus) et 3,9 g d'urée dans 650 ml de xylène. On a refroidi le mélange,

on l'a lavé avec une solution à 10 % de bicarbonate de sodium et ensuite avec de l'eau. On a séché la solution, on l'a filtrée et évaporée. On a trituré le résidu avec de l'hexane de façon à obtenir un solide. La recristallisation dans de l'acétate d'éthyle a donné 4,3 g de 1-(3,4-diméthylphényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide que l'on a ensuite fait réagir sur du Vitride[®] et on a converti le produit en 1,2 g du chlorhydrate sel souhaité (de la manière décrite à l'exemple 61), le produit possédant un point de fusion de 176-178°C.

EXEMPLE 63

1-(p-Diéthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane,
dichlorhydrate

On a secoué un mélange de 25 g de 1-(p-nitrophényl)-1,2-cyclopropanedicarboxamide, de 25 ml d'acétaldéhyde, de 10 ml d'acide acétique, de 1 l d'éthanol à 95 % et de 2 g d'oxyde de platine, dans une atmosphère d'hydrogène, sous une pression de 3 atmosphères, pendant 18 heures. L'évaporation des solvants a donné une huile jaune. La chromatographie de cette huile a donné 3 g de 1-(p-diéthylaminophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 137-139°C et 1 g de cristaux de 1-(p-éthylaminophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide, P.F. 197-199°C.

A une suspension de 3 g de 1-(p-diéthylaminophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 75 ml de toluène, on a ajouté 75 ml de Vitride[®] (70 % dans du toluène). On a porté cette solution au reflux pendant 2,5 heures, on a refroidi le mélange réactionnel et on lui a ajouté 27 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la phase organique à l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de sodium et on l'a évaporée de façon à obtenir 2,9 g d'une huile orange. On a réuni cette huile à de l'acide chlorhydrique éthanolique de façon à obtenir 2,7 g de dichlorhydrate de 1-(p-diéthylaminophényl)-3-

azabicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux de teinte havane possédant un point de fusion de 194-196°C.

D'une manière analogue, la réduction au Vitride[®] du 1-(p-éthylaminophényl)-1,2-cyclopropanedicarboximide a engendré le 1-(p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. On a combiné ce produit à de l'acide fumarique éthanolique pour obtenir le fumarate de 1-(p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, P.F. 161-162°C.

EXEMPLE 64

1-(3,4-Dichlorophényl)-3-Méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

Par mise en oeuvre du procédé décrit à l'exemple 34, on a converti le chlorhydrate de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Exemple 23) en chlorhydrate de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, possédant un point de fusion de 160-171°C.

EXEMPLE 65

3-Ethyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

On a chauffé un mélange de 7,4 g de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Exemple 32) de 7,3 g d'iodure d'éthyle et de 8,9 g de carbonate de sodium dans 60 ml de toluène, au reflux, pendant 18 heures. La filtration et l'évaporation de ces mélanges ont permis d'obtenir un résidu que l'on a dissous dans de l'éther. L'addition d'acide chlorhydrique éthanolique a donné un précipité que l'on a recristallisé dans de l'acétonitrile de façon à obtenir le produit souhaité sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 175-176°C.

D'une manière similaire, le 1-(m-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Exemple 5) a donné le chlorhydrate de 3-éthyl-1-(m-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous la forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 148-150°C.

D'une manière analogue, le 1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Exemple 33) a engendré le chlorhydrate de 3-éthyl-2-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores possédant un point de fusion de 178-180°C.

EXEMPLE 66

(-)-3-Méthyl-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, chlorhydrate

A une solution de 18,7 g de (-)-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide (J. Med. Chem. 24:481) dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on a ajouté 5,0 g d'hydrure de sodium (54 % dans une huile minérale) en l'espace de 15 minutes. On a agité le mélange pendant 30 minutes et on y a ensuite ajouté 10 ml d'iodométhane en l'espace de 5 minutes. On a laissé reposer le mélange pendant 15 minutes, on l'a chauffé au bain de vapeur pendant 15 minutes, on l'a refroidi et on l'a versé dans 250 ml d'eau. On a versé le mélange et on a lavé les cristaux obtenus avec de l'éther de pétrole et on les a séchés à l'air de façon à recueillir le (-)-N-méthyl-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide.

A une solution agitée de 5,0 g de (-)-N-méthyl-1-phényl-1,2-cyclopropanedicarboximide dans 125 ml de benzène, sous atmosphère d'azote, on a ajouté 30 ml d'hydrure de sodium et de bis(2-méthoxyéthoxy)-aluminium (solution benzénique à 70 %) en l'espace de 10 minutes. On a porté le mélange au reflux pendant 5 heures, on l'a refroidi et on y a précautionneusement ajouté 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On a lavé la couche organique avec de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous pression réduite de façon à obtenir une huile de teinte ambre. On a dissous cette huile dans 250 ml d'éther, on a saturé la solution d'acide chlorhydrique et on l'a filtrée de façon à obtenir des cristaux incolores. On a recristallisé ces cristaux dans de l'acétonitrile de façon à obtenir des cristaux incolores

possédant un point de fusion de 194-196°C; $[\alpha]_D^{25} \text{CH}_3\text{OH} = -73^\circ$.

EXEMPLE 67

Préparation d'un comprimé

| <u>Ingrédients</u> | <u>mg/comprimé</u> |
|--|--------------------|
| Composé actif | 0,5-500 |
| Phosphate de calcium dibasique N.F | qs |
| Amidon USP | 40 |
| Amidon modifié | 10 |
| Stéarate de magnésium USP | 1-5 |

EXEMPLE 68

Préparation d'un comprimé à libération soutenue de la substance active

| <u>Ingrédients</u> | <u>mg/comprimé</u> |
|---|------------------------------------|
| Composé actif en combinaison à l'aluminium, micronisé | 0,5-500 (comme équivalent d'acide) |
| Phosphate de calcium dibasique N.F. | qs |
| Acide alginique | 20 |
| Amidon USP | 35 |
| Stéarate de magnésium USP | 1-10 |

EXEMPLE 69

Préparation de gélules à enveloppe dure

| <u>Ingrédients</u> | <u>mg/gélule</u> |
|--|------------------|
| Composé actif | 0,5-500 |
| Lactose, séché par pulvérisation | qs |
| Stéarate de magnésium | 1-10 |

EXEMPLE 70

Préparation de liquide oral (sirop)

| <u>Ingrédients</u> | <u>% p/v</u> |
|------------------------------|--------------|
| Composé actif | 0,05-5 |
| Sucre liquide | 65,0 |
| Méthyl-paraben USP | 0,18 |
| Propyl-paraben USP | 0,02 |
| Agent de sapidité | qs |
| Eau purifiée qs ad | 100,0 |

EXEMPLE 71

Préparation de liquide oral (élixir)

| <u>Ingrédients</u> | <u>% p/v</u> |
|------------------------------|--------------|
| Composé actif | 0,05-5 |
| Alcool USP | 12,5 |
| Glycérine USP | 45,0 |
| Sirop USP | 20,0 |
| Agent de sapidité | qs |
| Eau purifiée qs ad | 100,0 |

EXEMPLE 72

Préparation de suspension orale (sirop)

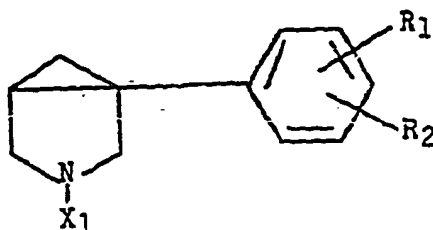
| <u>Ingrédients</u> | <u>% p/v</u> |
|--|--------------------------------------|
| Composé actif en combinaison à l'aluminium, micronisé | 0,05-5 (comme équivalent d'acide) |
| Polysorbate 80 USP | 0,1 |
| Silicate de magnésium-aluminium, colloïdal | 0,3 |
| Agent de sapidité | qs |
| Méthyl-paraben USP | 0,18 |
| Propyl-paraben USP | 0,02 |
| Sucre liquide | 75,0 |
| Eau purifiée qs ad | 100,0 |

N.F. = nouveau formulaire

USP = pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique.

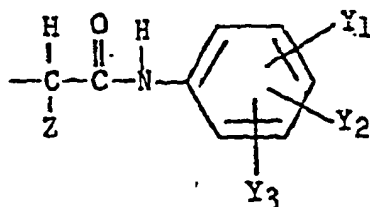
REVENDICATIONS

1. Composés qui répondent à la formule de structure générale suivante :



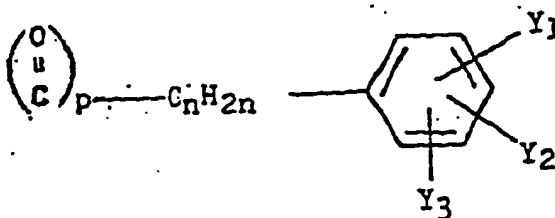
dans laquelle

X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de la formule



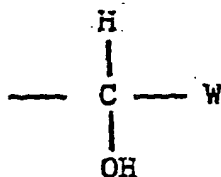
dans laquelle

Z représente un groupe alkyle en C_1-C_6 et Y_1 , Y_2 et Y_3 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes et les radicaux alkyle en C_1-C_6 ; R_1 et R_2 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alcanoyles en C_1-C_6 , alkyl (C_1-C_6)-amino, dialkyl (C_1-C_6)-amino, un radical de la formule :



dans laquelle

n représente un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 et p est un nombre entier égal à 0 ou à 1, avec la condition que n et p ne peuvent pas être tous deux égaux à 0 et Y_1 , Y_2 et Y_3 possèdent les mêmes significations que celles qui leur ont été attribuées plus haut, et un radical de la formule :



dans laquelle

W représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en

C_1-C_5 ,

ou bien

R_1 et R_2 , considérés ensemble, représentent un groupe méthylène-dioxy,

avec la condition que lorsque X_1 représente un atome d'hydrogène, R_1 et R_2 ne peuvent pas être tous deux des atomes d'hydrogène et ni R_1 ni R_2 n'est un halogène;

les racémiques de ces composés, les énantiomorphes de ces composés et les sels atoxiques et pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

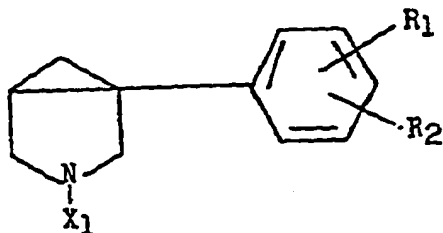
2. Chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-acétophénone.

3. Chlorhydrate de 1-[(3,4-méthylènedioxy)phényl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

4. Chlorhydrate de (-)-1-(p-chlorophényl)- α -méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-acétanilide.

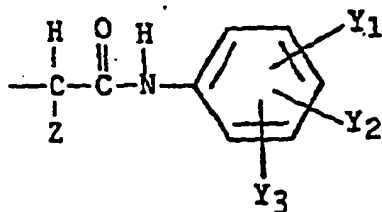
5. Chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzophénone.

6. Chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-propionophénone.
7. Chlorhydrate de 1-(α -phényl-p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
8. Alcool p-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzylique.
9. Dichlorhydrate de 1-(p-diéthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
10. 1-(p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
11. Fumarate de 1-p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
12. Procédé de traitement de la dépression et du stress chez un animal à sang chaud, caractérisé en ce que l'on administre à cet animal une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :



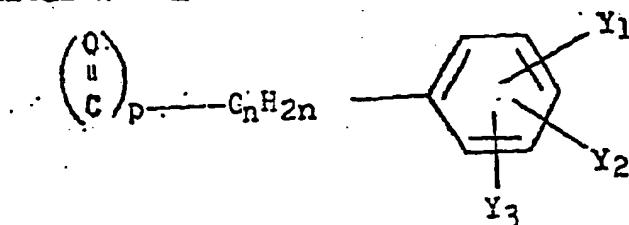
dans laquelle

X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de la formule



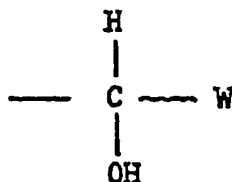
dans laquelle

Z représente un groupe alkyle en C_1-C_6 et Y_1 , Y_2 et Y_3 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes et les radicaux alkyle en C_1-C_6 ; R_1 et R_2 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alcanoyles en C_1-C_6 , alkyl (C_1-C_6)-amino, dialkyl (C_1-C_6)-amino, un radical de la formule :



dans laquelle

n représente un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 et p est un nombre entier égal à 0 ou à 1, avec la condition que n et p ne peuvent pas être tous deux égaux à 0 et Y_1 , Y_2 et Y_3 possèdent les mêmes significations que celles qui leur ont été attribuées plus haut, et un radical de la formule :



dans laquelle

W représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_5 , ou bien

R_1 et R_2 , considérés ensemble, représentent un groupe méthylène dioxy,

avec la condition que lorsque X_1 représente un atome d'hydrogène R_1 et R_2 ne peuvent pas être tous deux des atomes d'hydrogène et ni R_1 ni R_2 n'est un halogène;

d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

13. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo-[3.1.0]hex-1-yl)-acétophénone.

14. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-[(3,4-méthylènedioxy)-phényl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

15. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de (-)-(p-chlorophényl)- α -méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-acétanilide.

16. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzophénone.

17. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-propiophénone.

18. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(α -phényl-p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

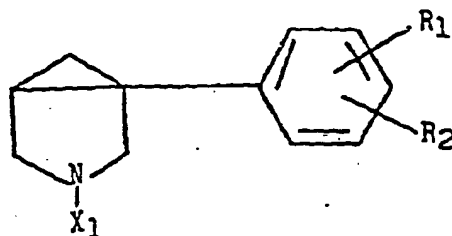
19. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est l'alcool p-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzylique.

20. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le dichlorhydrate de 1-(p-diéthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

21. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le 1-(p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

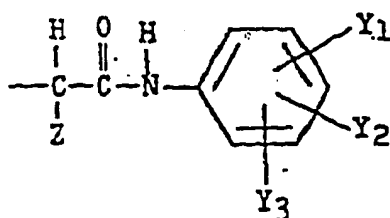
22. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le composé est le 1-(p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

23. Compositions pharmaceutiques qui conviennent au traitement de la dépression et du stress, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :



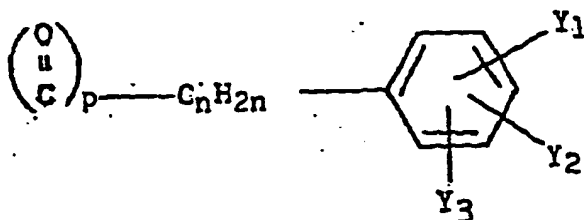
dans laquelle

X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de la formule :



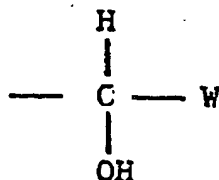
dans laquelle

Z représente un groupe alkyle en C_1-C_6 et Y_1 , Y_2 et Y_3 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes et les radicaux alkyle en C_1-C_6 ; R_1 et R_2 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alcanoyles en C_1-C_6 , alkyl (C_1-C_6)-amino, dialkyl (C_1-C_6)-amino, un radical de la formule :



dans laquelle

n représente un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 et p est un nombre entier égal à 0 ou à 1, avec la condition que n et p ne peuvent pas être tous deux égaux à 0 et Y_1 , Y_2 et Y_3 possèdent les mêmes significations que celles qui leur ont été attribuées plus haut, et un radical de la formule :



dans laquelle

W représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_5 , ou bien

R_1 et R_2 , considérés ensemble, représentent un groupe méthylène-dioxy,

avec la condition que lorsque X_1 représente un atome d'hydrogène, R_1 et R_2 ne peuvent pas être tous deux des atomes d'hydrogène et ni R_1 ni R_2 n'est un halogène;

d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, en association avec un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

24. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-acétophénone.

25. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-[(3,4-méthylènedioxy)-phényl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

26. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de

(-)-1-(p-chlorophényl)- α -méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-acétanilide.

27. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzophénone.

28. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-propiophénone.

29. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(α -phényl-p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

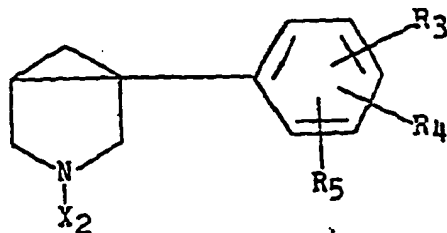
30. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est l'alcool p-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzylique.

31. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le dichlorhydrate de 1-(p-diéthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

32. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le 1-(p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

33. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 23, caractérisées en ce que le composé est le fumarate de 1-(p-éthylaminophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

34. Procédé de traitement de la dépression et du stress chez un animal à sang chaud, caractérisé en ce que l'on administre audit animal une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle R_3 , R_4 et R_5 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxyle, X_2 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 et un groupement de la formule $C_mH_{2m}A$ où m est un nombre entier dont la valeur fluctue de 0 à 3 et A est choisi dans le groupe formé par les radicaux phényle, halophényle, naphtyle, norbornényle, adamantyle et p-fluorobenzoyl; d'un racémique d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

35. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

36. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

37. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de (+)-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

38. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

39. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(m-méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

40. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(m-hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

41. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

42. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de (+)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

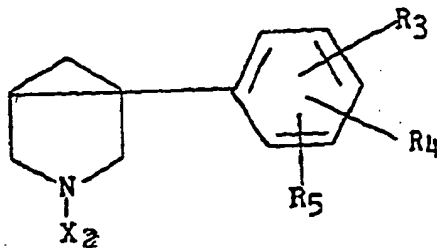
43. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 3-méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

44. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

45. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-azabicyclo[3.1.0]hexane.

46. Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 3-méthyl-1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

47. Compositions pharmaceutiques qui conviennent au traitement de la dépression et du stress, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle R_3 , R_4 et R_5 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxyle, X_2 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 et un groupement de la formule $C_mH_{2m}A$ où m est un nombre entier dont la valeur fluctue de 0 à 3 et A est choisi dans le groupe formé par les radicaux phényle, halophényle, naphthyle, norbornényle, adamantyle et p-fluorobenzoyl; d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

48. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(p-chlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

49. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le 1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

50. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de (+)-1-phényl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

51. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

52. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(m-méthoxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

53. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(m-hydroxyphényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

54. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

55. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de (+)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

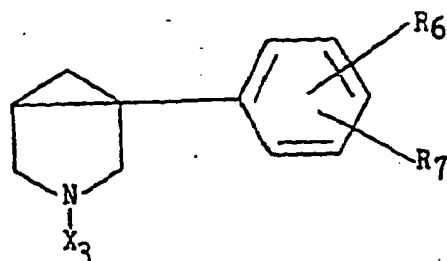
56. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 3-méthyl-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

57. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le 1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

58. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

59. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 47, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 3-éthyl-1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

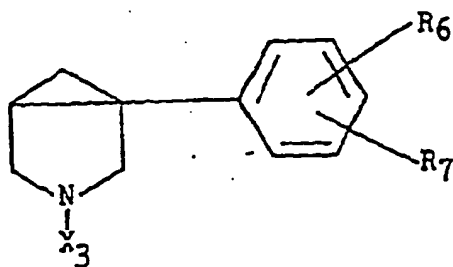
60. Procédé de traitement de la dépression et du stress chez un animal à sang chaud, caractérisé en ce que l'on administre audit animal une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante:



dans laquelle R_6 et R_7 sont chacun indépendamment choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux phényle, halo-phényle, alcoxy (C_1-C_6)-méthyle et cycloalkyle en C_3-C_6 , avec la condition que R_6 et R_7 ne peuvent pas être tous deux des atomes d'hydrogène; X_3 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 à chaîne droite et un groupement de la formule $C_qH_{2q}B$, où q est un nombre entier dont la valeur fluctue de 0 à 4 et B est choisi dans le groupe formé par les radicaux halophényle, bis-halophényle et aminophényle; d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

61. Procédé suivant la revendication 60, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(4-biphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

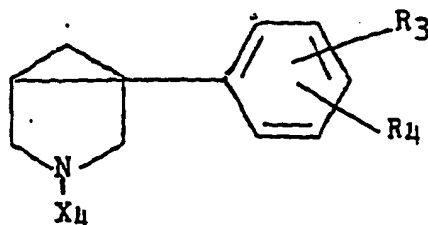
62. Compositions pharmaceutiques qui conviennent au traitement de la dépression et du stress, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle R_6 et R_7 sont chacun indépendamment choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux phényle, halophényle, alcoxy (C_1-C_6)-méthyle et cycloalkyle en C_3-C_6 , avec la condition que R_6 et R_7 ne peuvent pas être tous deux des atomes d'hydrogène; X_3 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 à chaîne droite et un groupement de la formule $C_qH_{2q}B$, où q est un nombre entier dont la valeur fluctue de 0 à 4 et B est choisi dans le groupe formé par les radicaux halophényle, bis-halophényle et aminophényle; d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

63. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 62, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 1-(4-biphényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

64. Procédé de traitement de la dépression et du stress chez un animal à sang chaud, caractérisé en ce que l'on administre audit animal une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :

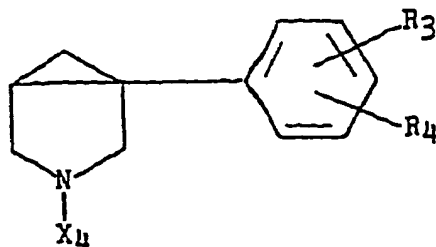


dans laquelle R_3 et R_4 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , trifluorométhyle, nitro,

amino, acétamido et hydroxyle, avec la condition que R_3 et R_4 ne peuvent pas être tous deux des atomes d'hydrogène, X_4 est choisi dans le groupe formé par les radicaux cycloalkyl (C_3-C_6)-méthyle, alcényle en C_3-C_6 et alcynyle en C_3-C_6 , d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

65. Procédé suivant la revendication 64, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 3-(cyclopropylméthyl)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

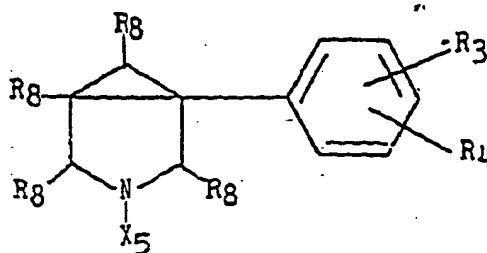
66. Compositions pharmaceutiques qui conviennent au traitement de la dépression et du stress, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle R_3 et R_4 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxyle, avec la condition que R_3 et R_4 ne peuvent être tous deux des atomes d'hydrogène, X_4 est choisi dans le groupe formé par les radicaux cycloalkyl (C_3-C_6)-méthyle, alcényle en C_3-C_6 et alcynyle en C_3-C_6 , d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

67. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 66, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 3-(cyclopropylméthyl)-1-(p-tolyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

68. Procédé de traitement de la dépression et du stress chez un animal à sang chaud, caractérisé en ce que l'on administre audit animal une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure générale suivante :

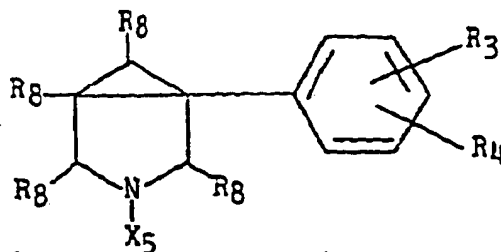


dans laquelle R_3 et R_4 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxyle; X_5 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 à chaîne droite, cycloalkyl (C_3-C_6)-méthyle, alcényle en C_3-C_6 , alcynyle en C_3-C_6 et un groupement de la formule $C_rH_{2r}D$, dans laquelle r représente un nombre entier dont la valeur fluctue de 1 à 3 et D est choisi dans le groupe formé par les radicaux phényle et p-fluorobenzyle; R_8 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène et les radicaux alkyle en C_1-C_3 , avec la condition qu'au moins l'un des symboles R_8 doit être choisi dans le groupe formé par les radicaux alkyle en C_1-C_3 , d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

69. Procédé suivant la revendication 68, caractérisé en ce que le composé est le chlorhydrate de 3,4-diméthyl-1-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

70. Compositions pharmaceutiques qui conviennent au traitement de la dépression et du stress, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, une quantité efficace d'un composé qui répond à la formule de structure

générale suivante :



dans laquelle R_3 et R_4 sont chacun indépendamment choisis dans le groupe formé par l'hydrogène, les halogènes, les radicaux alkyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxyle; X_5 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1-C_8 à chaîne droite, cycloalkyl (C_3-C_6)-méthyle, alcényle en C_3-C_6 , alcynyle en C_3-C_6 et un groupement de la formule $C_rH_{2r}D$, dans laquelle r représente un nombre entier dont la valeur fluctue de 1 à 3 et D est choisi dans le groupe formé par les radicaux phényle et p-fluorobenzyle; R_8 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène et les radicaux alkyle en C_1-C_3 , avec la condition qu'au moins l'un des symboles R_8 doit être choisi dans le groupe formé par les radicaux alkyle en C_1-C_3 , d'un racémique d'un tel composé, d'un énantiomorphe d'un tel composé ou d'un sel atoxique et pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

71. Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 70, caractérisées en ce que le composé est le chlorhydrate de 3,4-diméthyl-1-p-tolyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

BRUXELLES, le 30 JUIN 1982

P. Pon

American Cyanamid Company

P. Pon RIIFAI: JACOP VAEGHE

Dyplomat

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.